



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) DE 100 15 836 A 1

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 413/06
C 07 D 417/06
C 07 D 405/06
C 07 D 405/14
C 07 D 401/06
A 61 K 31/335
A 61 K 31/553
A 61 K 31/554
A 61 P 35/04
// C07D 493/04

DE 100 15 836 A 1

(71) Anmelder:
Schering AG, 13353 Berlin, DE

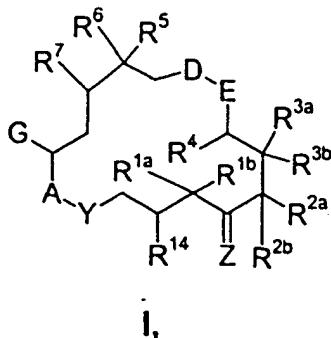
(72) Erfinder:
Klar, Ulrich, Dr., 13503 Berlin, DE; Schwede,
Wolfgang, Dr., 13467 Berlin, DE; Skuballa, Werner,
Dr., 13465 Berlin, DE; Buchmann, Bernd, Dr., 16540
Hohen Neuendorf, DE; Hoffmann, Jens, Dr., 16567
Mühlenbeck, DE; Lichtner, Rosemarie, Dr., 10823
Berlin, DE

DE 100 15 836 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) 6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung sowie ihre Verwendung in pharmazeutischen Präparaten

(55) Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen 6-Alkenyl- und 6-Alkinyl-Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen (Psoriasis, Arthritis) geeignet. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich in polymere Materialien auf- bzw. einbringen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumorthерапie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

worin
R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{3a}, R^{3b}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A, Y, D, E, G, Y und Z
die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben.

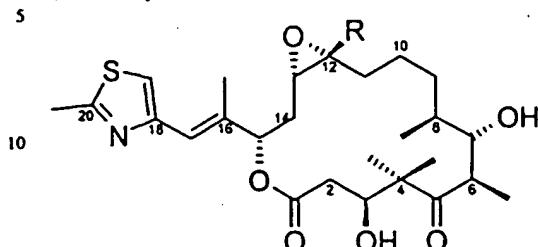
Die neuen Verbindungen interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren. Sie sind in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen und sind zur Behandlung maligner Tumoren geeignet, beispielsweise Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinome, malignes Melanom, akute lymphozytäre und myelocytäre Leukämie. Außerdem sind sie zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie

BEST AVAILABLE COPY

DE 100 15 836 A 1

Beschreibung

[0001] Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



15 Epothilon A (R = H), Epothilon B (R=CH₃)

z. B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671–1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorzelllinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z. B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

20 [0002] Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642–9647 beschrieben sind, erfolgen.

25 [0003] Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477–1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543–544 beschrieben.

30 [0004] Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgängend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt. Auch Epothilon C und D (Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 12 und 13; Epothilon C = Desoxyepothilon A; Epothilon D = Desoxyepothilon B) sind als mögliche Ausgangsprodukte hierfür beschrieben.

35 [0005] Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilon-derivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170–172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268–272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960–7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974–7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.

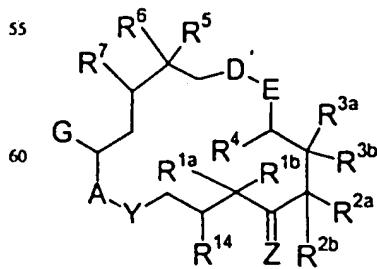
40 [0006] Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181–2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

45 [0007] Epothilon-Derivate, z. T. auch Epothilon C und D, sind des weiteren in den Patentanmeldungen WO 99/07692, WO 99/02514, WO 99/01124, WO 99/67252, WO 98/25929, WO 97/19086, WO 98/38192, WO 98/22461 und WO 99/58534 beschrieben.

50 [0008] In den bisher bekannt gewordenen Epothilon-Derivaten kann am Kohlenstoffatom 6 des Epothilongerüstes kein Alkenyl-, Alkinyl- oder Epoxyrest stehen.

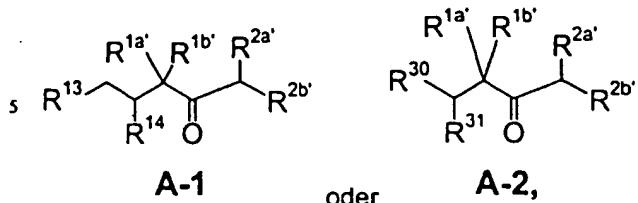
[0009] Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

[0010] Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,

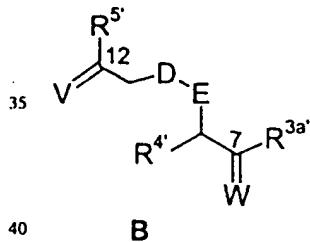


65 I.

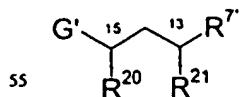
DE 100 15 836 A 1



10 worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'} und R^{2b'} die bereits für R^{1a}, R^{1b}, R^{2a} und R^{2b} genannten Bedeutungen haben und
R¹³ CH₂OR^{13a}, CH₂-Hal, CHO, CO₂R^{13b}, COHal,
R¹⁴ Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO₂R^{14b},
R^{13a}, R¹⁴ Wasserstoff, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂-Aralkyl oder gemeinsam eine -(CH₂)_n-Gruppe oder gemeinsam eine
CR^{15a}R^{15b}-Gruppe,
15 R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C₁-C₂₀-Alkyl, Aryl, C₁-C₂₀-Aralkyl,
R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine
-(CH₂)_q-Gruppe,
o 2 bis 4,
20 q 3 bis 6,
R³⁰ Wasserstoff,
R³¹ Hydroxyl, oder
R³⁰, R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom, oder eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt
sein kann,
25 R³⁰, R³¹ jeweils eine C₁-C₁₀-Alkoxygruppe,
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische bedeuten sowie
freie Hydroxylgruppen in R¹³, R¹⁴ und R³¹ verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A-1 bzw A-2 und R¹³ ke-
talisiert, in einen E-nolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A-1 bzw A-2 in deren Salze mit Basen
überführt sein können.
30 [0013] B steht für ein C₇-C₁₂-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin
D, E, R^{3a'}, R^{4'} und R⁵ die bereits für D, E, R^{3a}, R⁴ und R⁵ genannten Bedeutungen haben, und
V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁷, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann oder H/OR¹⁶,
45 W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder ver-
zweigt sein kann oder H/OR¹⁸,
R¹⁶, R¹⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG¹,
R¹⁷, R¹⁹ unabhängig voneinander C₁-C₂₀-Alkyl,
50 bedeuten.
[0014] C steht für ein C₁₃-C₁₆-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



worin
60 G' eine Gruppe X=CR⁸-, ein bicyclischer oder tricyclischer Arylrest,
R⁸ die bereits in der allgemeinen Formel I für R⁸ genannte Bedeutung hat und
R⁷ ein Wasserstoffatom,
R²⁰ Halogen, N₃, NIIR²⁹, eine Hydroxygruppe, eine geschützte Hydroxygruppe OPG², eine geschützte Aminogruppe
NR²⁹PG², eine C₁-C₁₀-Alkylsulfonyloxygruppe, die gegebenenfalls perfluoriert sein kann, eine gegebenenfalls durch
65 C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Chlor oder Brom substituierte Benzoyloxy-Gruppe, eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe, eine
NR²⁹(C(=O)CH₃)-Gruppe, eine CH₂-C(=O)-CH₃-Gruppe,
R²¹ eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG³, ein Phosphoniumhalogenidrest PPh₃+Hal-
(Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest P(O)(OQ)₂ (Q = C₁-C₁₀-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxid-

DE 100 15 836 A 1

rest $P(O)Ph_2$ ($Ph = \text{Phenyl}$).

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23} , eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20} -Alkyrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3 ,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen, bedeuten.

[0015] Als Alkylgruppen $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}, R^{28b}$ und R^{29} sind gerad- oder verzweigtige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

[0016] Die Alkylgruppen $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17}, R^{19}, R^{23}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}, R^{28b}$ können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4 -Alkoxygruppen, C_6-C_{12} -Arylgruppen (die durch 1-3 Heteroatome substituiert sein können).

[0017] Als Arylrest $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}$ und R^{28b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Benzoaxazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} -Alkyl, C_1-C_{20} -Acyl, C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0018] Als bi- und tricyclische Arylreste G kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z. B. Naphthyl, Anthryl, Benzothiazolyl, Benzoaxazolyl, Benzimidazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzoaxazinyl, Benzofuranyl, Indolyl, Indazolyl, Chinoxalinyl, Tetrahydrosochinolinyl, Tetrahydrochinolinyl, Thienopyridinyl, Pyridopyridinyl, Benzopyrazolyl, Benzotriazolyl, Dihydroindolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} -Alkyl, C_1-C_{20} -Acyl, C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen, in Frage.

[0019] Die Aralkylgruppen in $R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^{3a}, R^4, R^5, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{13a}, R^{13b}, R^{14a}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{26a}, R^{26b}, R^{28a}$ und R^{28b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{20} -Alkyl, C_1-C_{20} -Acyl, C_1-C_{20} -Acyloxy-Gruppen.

[0020] Die in R^{30}, R^{31} und X in der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkoxygruppen sollen jeweils 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy- und t-Butyloxygruppen bevorzugt sind.

[0021] Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1-C_{20} -Alkyl, C_4-C_7 -Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, C_1-C_{20} -Acyl, Aroyl sowie C_1-C_{20} -Alkoxy carbonyl zu nennen.

[0022] Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyran-, Tetrahydrosuran-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z. B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

[0023] Als Aminoschutzgruppen kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Beispieleweise genannt seien die Alloc-, Boc-, Z-, Benzyl-, f-Moc-, Troc-, Stabase- oder Benzostabase-Gruppe.

[0024] Die Acylgruppen PG können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl- und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

[0025] Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 1, 2, 3 oder 4.

[0026] Die für R^{30}, R^{31}, U, V, W und X mögliche C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

[0027] Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfahrungsgemäß bevorzugt:

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|--|----|
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclo- | |
| propylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)- | 5 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxa- | |
| cyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)- | 10 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxa- | |
| cyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)- | 15 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl- | |
| 7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 20 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but- | |
| 3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 25 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl- | |
| 7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 30 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl- | |
| 7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 35 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but- | |
| 3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 40 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl- | |
| 7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 45 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl- | |
| 7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | 50 |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2- | |
| oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methylthiazol-4- | 55 |
| yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra- | |
| methoxy-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthia- | 60 |
| zol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra- | |
| methoxy-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthia- | 65 |
| zol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetra- | |
| methoxy-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | |
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop- | |
| 2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)- | |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|--|-----|
| 8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 5 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 10 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 15 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 20 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 25 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 30 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 35 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 40 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 45 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 50 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 55 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 60 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 65 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 70 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 75 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 80 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 85 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 90 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 95 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 100 |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|--|-----|
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 5 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 10 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 15 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 20 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 25 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 30 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 35 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 40 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 45 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 50 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 55 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 60 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 70 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 75 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 80 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 85 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 90 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 95 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 100 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzothiazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 105 |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|--|----|
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dime- | |
| thyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 5 |
| (4S,7R,8S,9S,13E//,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 10 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 15 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 20 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 25 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 30 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 35 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 40 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 45 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E//,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 50 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 55 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 60 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 65 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-thiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-
 7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-
 yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

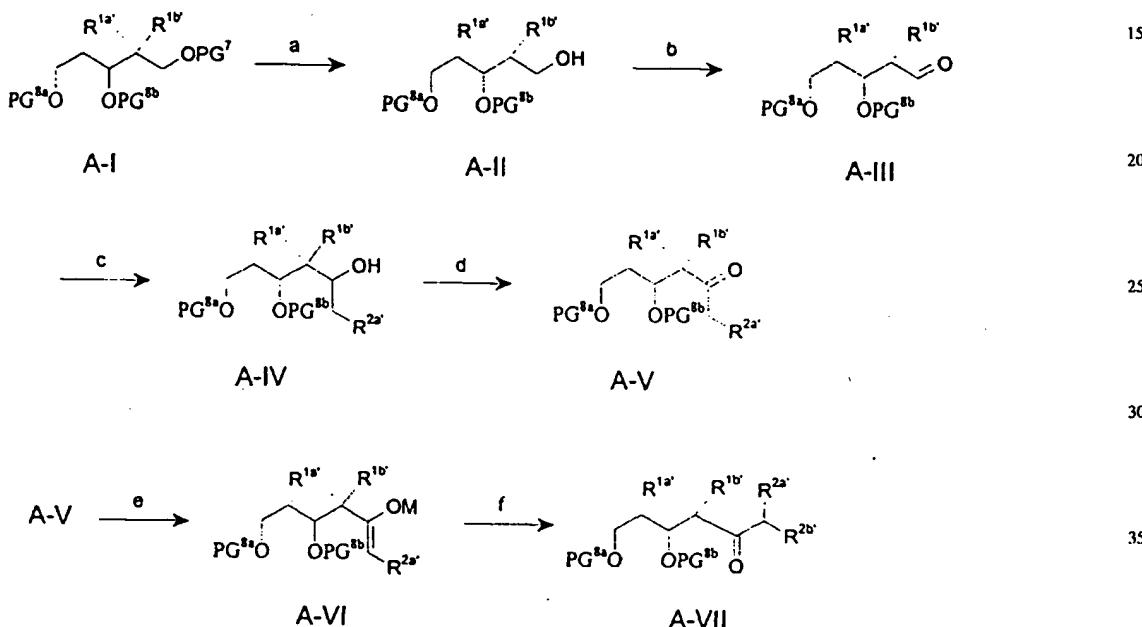
5

Darstellung der Teilfragmente A

[0028] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-1 lassen sich ausgehend von den in WO 99/07692 beschriebenen Vorstufen wie beispielsweise A-I herstellen. Dies wird beispielhaft in Schema 1 weiter ausgeführt

10

Schema 1



15

20

25

30

35

40

Schritt a (A-I \Rightarrow A-II)

[0029] Die durch PG^7 in A-I geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG^7 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z. B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl-, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage. Eine Übersicht befindet sich z. B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

45

[0030] Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Trisopropylsilyl-Rest.

50

[0031] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Trisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

[0032] Als Schutzgruppen PG^{8a} und PG^{8b} kommen die bereits für PG^7 genannten Gruppen sowie gemeinsam eine $-\text{CR}^{28a}\text{R}^{28b}-$ -Gruppe, worin R^{28a} und R^{28b} gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl bedeuten, in Frage.

55

[0033] Bevorzugt sind solche $-\text{CR}^{28a}\text{R}^{28b}-$ -Schutzgruppen, worin R^{28a} und R^{28b} C₁-C₈-Alkyl oder R^{28a} Wasserstoff und R^{28b} Aryl bedeuten.

55

[0034] Besonders bevorzugt ist eine $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ -Gruppe.

[0035] Die Schutzgruppe PG^7 wird nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z. B. para-Toluolsulfosäure, para-Toluolsulfosäure-pyridiniumsalz, Camphersulfosäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

60

65

Schritt b (A-II \Rightarrow A-III)

[0036] Die Oxidation des primären Alcohols in A-II zum Aldehyd A-III erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrio-

DE 100 15 836 A 1

xid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z. B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z. B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z. B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt c (A-III \Rightarrow A-IV)

[0037] Die Umsetzung der Aldehyde A-III zu Alkoholen der Formel A-IV erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der theoretischen Formel M-CH₂R^{2a'}, worin M für Indium, ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest R^{2a'} die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt d (A-IV \Rightarrow A-V)

[0038] Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-IV zum Keton A-V erfolgt nach den, unter Schritt b) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt e (A-V \Rightarrow A-VI)

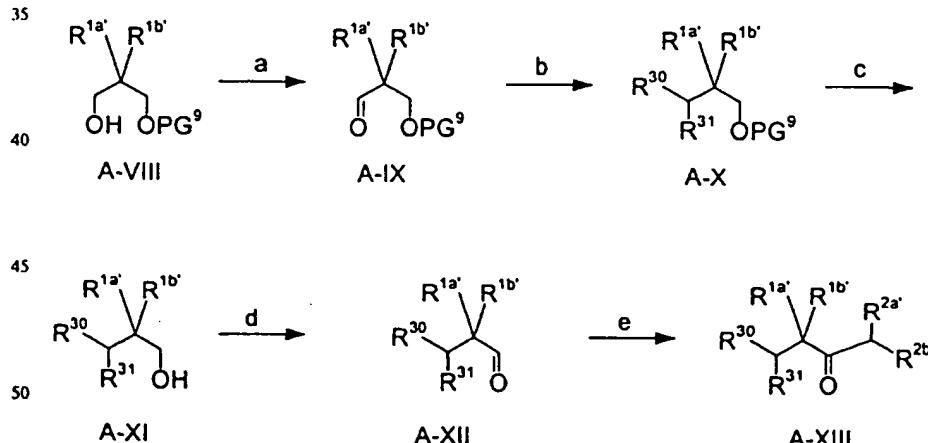
[0039] Zur optionalen Einführung eines Restes R^{2b'}, der außer Wasserstoff die bereits genannten Bedeutungen besitzen kann, wird das Keton der allgemeinen Formel A-V unter Verwendung starker Basen wie vorzugsweise Lithiumdiisopropylamid in das Enolat mit M in der Bedeutung des Gegenkations überführt.

Schritt f (A-VI \Rightarrow A-VII)

[0040] Das Enolat der Formel A-VI wird mit einer Verbindung der allgemeinen Formel X-R^{2b'}, worin X ein Halogen oder eine sonstige Abgangsgruppe wie beispielsweise ein Alkyl- oder Arylsulfonat repräsentiert, umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

[0041] Die Teilstücke (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A-2 lassen sich wie in Angew. Chemie 1996, 108, 2976-2978 beschrieben herstellen. Ein weiteres Verfahren zeigt Schema 2:

Schema 2



Schritt a (A-VIII \Rightarrow A-IX)

[0042] Die Oxidation des primären Alkohols in A-VIII zum Aldehyd A-IX erfolgt nach den für Schema 1, Schritt b beschriebenen Methoden. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt b (A-IX \Rightarrow A-X)

[0043] Die Carbonylgruppe in A-IX kann gegebenenfalls nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in ein Ketal überführt werden.

Schritt c (A-X \Rightarrow A-XI)

[0044] Die durch PG⁹ in A-X geschützte Hydroxylgruppe wird freigesetzt. Als Schutzgruppe PG⁹ kommen die unter

DE 100 15 836 A 1

Schema 1, Schritt a beschriebenen Schutzgruppen in Betracht. Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z. B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.
[0045] Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

5

Schritt d (A-XI \Rightarrow A-XII)

[0046] Die Oxidation des primären Alkohols in A-IX zum Aldehyd A-XII erfolgt nach den für Schema 1, Schritt b beschriebenen Methoden. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

10

Schritt e (A-XII \Rightarrow A-XIII)

[0047] Die Einführung der Reste R^{2a'} und/oder R^{2b'} und Darstellung des Ketons A-XIII erfolgt wie unter Schema 1 in den Schritten c bis f beschrieben.

15

Darstellung der Teilfragmente B

[0048] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel B lassen sich wie in WO 99/07692 beschrieben herstellen.

20

Darstellung der Teilfragmente C

[0049] Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel C lassen sich wie in DE 197 51 200.3, DE 199 07 480.1 und WO 99/07692 sowie in der PCT/EP00/01333 und Beispiel 21 beschrieben, herstellen.

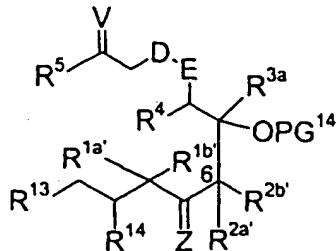
25

[0050] Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zykлизierung zu I erfolgt ebenfalls analog wie in WO 99/07692 für zahlreiche Epothilon-IDerivate beschrieben ist, mit der Abweichung, daß in den bekannten Derivaten in 6-Position kein ungesättigter Rest steht. WO 99/07692 belegt schon die allgemeine Anwendbarkeit des nachfolgend für die erfundungsgemäßen Verbindungen beschriebenen Syntheseprinzips. Außerdem gehen aus WO 99/07692 zahlreiche Synthesebausteine der allgemeinen Formeln A, B und C hervor, mit denen, gegebenenfalls in modifizierter Form im Falle der erfundungsgemäßen Substitution am Kohlenstoffatom 6, sich weitere der hier beanspruchten Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten fassen. Synthesebausteine der allgemeinen Formel C, in denen als R⁸ ein Halogenatom, insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, vorhanden ist, sind Gegenstand der DE 199 07 480.1 sowie der PCT/EP00/01333.

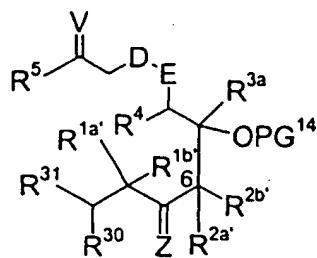
30

[0051] Teilstücke der allgemeinen Formel AB

35



AB-1

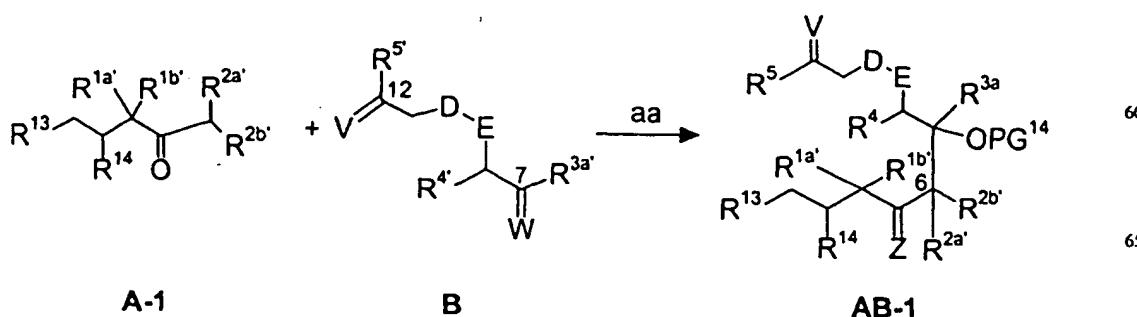


AB-2

worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R¹³, R¹⁴, R³⁰, R³¹, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor genannten Fragmenten A und B nach dem in Schema 3 gezeigten Verfahren erhalten.

50

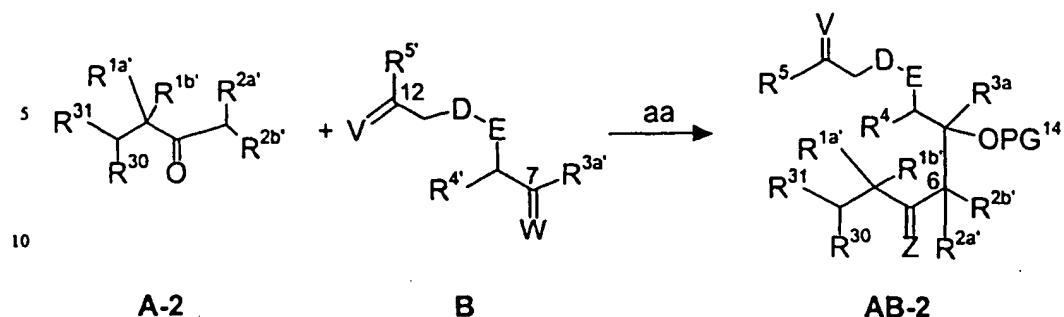
Schema 3



55

60

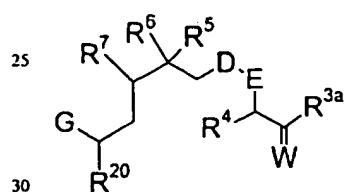
65



15 Schritt aa ($A + B \Rightarrow AB$)

[0052] Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkiliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

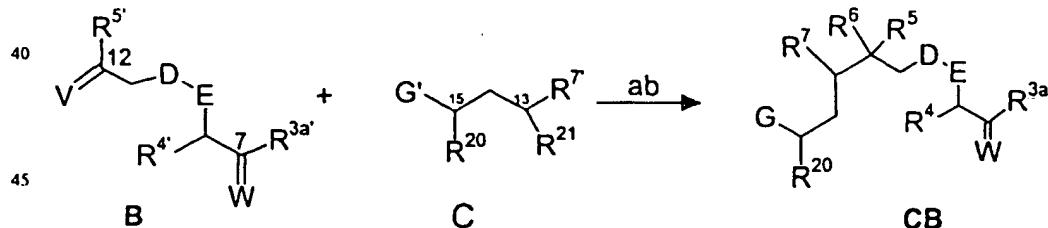
[0053] Teilstücke der allgemeinen Formel BC



BC,

35 worin R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R²⁰, D, E, G und W die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten B und C nach dem in Schema 4 gezeigten Verfahren erhalten.

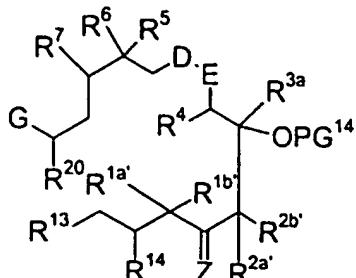
Schema 4



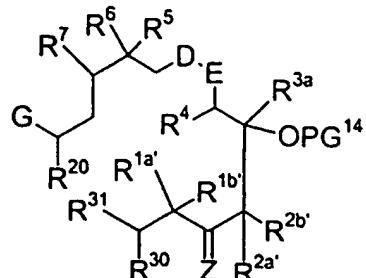
Schritt ab ($B + C \Rightarrow BC$)

50 [0054] Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung B, worin V die Bedeutung von Sauerstoff und W die Bedeutung zweier Alkoxygruppen OR¹⁹, einer C₂-C₁₀-Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR¹⁸ hat, umgesetzt.
 55 [0055] Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC (AB + C)

DE 100 15 836 A 1



ABC-1

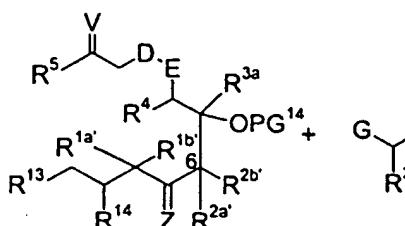


bzw.

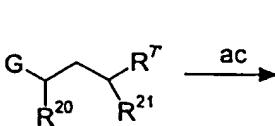
ABC-2,

worin R^{1a'}, R^{1b'}, R^{2a'}, R^{2b'}, R^{3a}, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R¹³, R¹⁴, R³⁰, R³¹, D, E, G und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG¹⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 5 und Schema 6 gezeigten Verfahren erhalten.

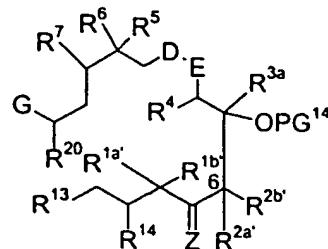
Schema 5



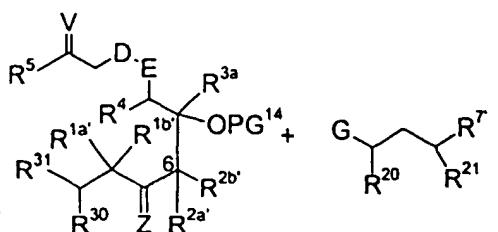
AB-1



C

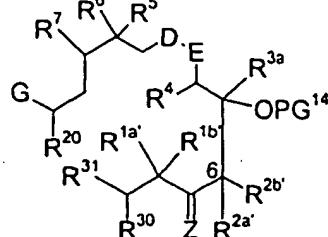


ABC-1



AB-2

C



ABC-2

Schritt ac (AB + C → ABC)

[0056] Die Verbindung C, in der R²¹ die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen gegebenenfalls geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z. B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat, umgesetzt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

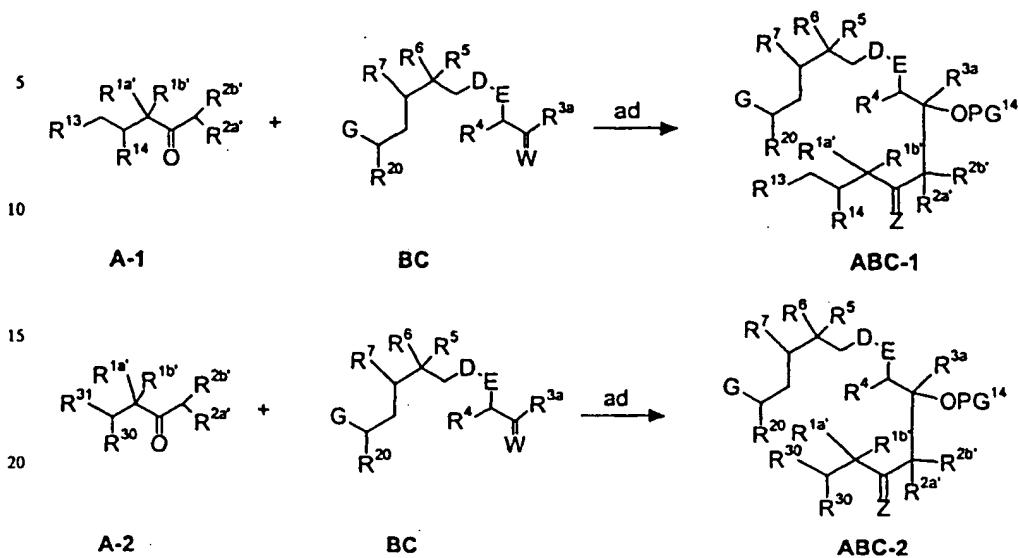
55

60

65

DE 100 15 836 A 1

Schema 6



Schritt ad (A + BC \Rightarrow ABC)

[0057] Die Verbindung BC, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatoms hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkaliert.
 30 Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

Schritt ac (ABC-1 \Rightarrow I)

35 [0058] Die Verbindungen ABC-1, in denen R¹³ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ eine Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide bzw. Macrolactame zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-(C=O)-Gruppe oder NR²⁹-C(=O)-Gruppe besitzt, um. Beispielsweise bevorzugt für die Lactonbildung wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z. B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid. Beispielsweise bevorzugt für die Lactambildung wird die Umsetzung der Aminosäure (R¹³ eine Carbonsäure CO₂H und R²⁰ eine NHR²⁹-Gruppe) mit Diphenylphosphorylazid in Gegenwart einer Base.

Schritt af (ABC-1 \Rightarrow I)

45 [0059] Die Verbindungen ABC-1, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂OH und R²⁰ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiesteren wie beispielsweise Azodicarbonsäuredicthylester zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, umsetzen.
 [0060] 50 Die Verbindungen ABC, in denen R¹³ eine Gruppe CH₂-Hal oder CH₂OSO₂Alkyl oder CH₂OSO₂Aryl oder CH₂OSO₂Aralkyl und R²⁰ eine Hydroxylgruppe darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Butyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkalihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen A-Y die Bedeutung einer O-CH₂-Gruppe hat, zyklisieren.

Schritt ag (ABC-2 \Rightarrow I)

55 [0061] Die Verbindungen ABC-2, in denen R³⁰ und R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁰ eine NR²⁹SO₂CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Sulfonamid I, in dem A-Y die Bedeutung einer NR²⁹SO₂-Gruppe hat, zyklisieren.

Schritt ah (ABC-2 \Rightarrow I)

60 [0062] Die Verbindungen ABC-2, in denen R³⁰ und R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁰ eine O-C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkalihexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer O-C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.

DE 100 15 836 A 1

Schritt ah (ABC-2 \Rightarrow I)

[0063] Die Verbindungen ABC-2, in denen R³⁰ und R³¹ gemeinsam ein Sauerstoffatom und R²⁰ eine CH₂C(=O)CH₃-Gruppe darstellt, lassen sich durch Einwirkung starker Basen wie z. B. Lithiumdiisopropylamid, Alkaliexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen zum Lacton I, in dem A-Y die Bedeutung einer CH₂C(=O)-Gruppe hat, zyklisieren.

5

Einführung der Stickstofffunktion für R²⁰

[0064] Die Aminogruppe NHR²⁹ kann auf der Stufe des C-Fragmentes, des BC-Fragmentes oder des ABC-Fragmentes nach den, dem Fachmann bekannten Methoden eingeführt werden. Bevorzugt ist die Herstellung aus dem Azid (R²⁰ = N₃), das nach den, dem Fachmann bekannten Methoden vorzugsweise unter Verwendung eines Phosphins wie beispielsweise Triphenylphosphin zunächst in das Phosphaimin überführt wird, das dann in Gegenwart von Wasser in das gegebenenfalls für den weiteren Reaktionsverlauf zu schützende Amin (R²⁰ = NHR²⁹) überführt wird. Die Einführung des Azides kann unter Anwendung der Mitsunobu-Reaktion in Gegenwart von Metallaziden vorzugsweise Natrium- oder Zinkazid oder durch Substitution einer geeigneten Abgangsgruppe wie beispielsweise eines Chlor-, Brom- oder Iodatoms, einer Alkylsulfonyloxy-, einer perfluorierten Alkylsulfonyloxy-, einer Arylsulfonyloxy- oder einer Aralkylsulfonyloxy-Gruppe durch Azide erfolgen.

10

[0065] Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 100 15 836 A 1

| Verknüpfungs-möglichkeiten | Verknüpfungs-methoden a bis e | Voraussetzungen |
|-------------------------------|---|---|
| 5 $A + B \Rightarrow A-B$ | a: Aldol (siehe Schema 3) | $Z = W = \text{Sauerstoff}$ |
| 10 $B + C \Rightarrow B-C$ | b: Wittig (analog Schema 4) e: McMurry | $U = \text{Sauerstoff und } R^{21} = \text{Wittigsalz, Phosphinoxid oder Phosphonat}$ $U = V = \text{Sauerstoff}$ |
| 15 $A + C \Rightarrow A-C$ | c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und 4-Dimethylamino-pyridin) | $R^{13} = CO_2R^{13b}$ oder $COHal$ und $R^{20} = \text{Hydroxyl}$ |
| 20 | d: Veretherung (z.B. nach Mitsunobu) | $R^{13} = CH_2OH$ und $R^{20} = \text{Hydroxyl}$ oder $OSO_2\text{-Alkyl}$ oder $OSO_2\text{-Aryl}$ oder $OSO_2\text{-Aralkyl}$ |
| 25 | f: Amidbildung (z.B. mit $(PhO)_2P(O)N_3$) in Gegenwart einer Base in einem inerten Lösungsmittel. | $R^{13} = CO_2R^{13b}$ oder $COHal$ und $R^{20} = NHR^{29}$ |
| 30 | g: Ketonbildung durch Aldolreaktion mit einer starken Base. | $R^{20} = CH_2C(=O)CH_3$ und $R^{30}, R^{31} = \text{Sauerstoff}$ |
| 35 | h: Sulfonamidbildung in Gegenwart einer starken Base. | $R^{20} = NR^{29}SO_2CH_3$ und $R^{30}, R^{31} = \text{Sauerstoff}$ |
| 40 | i: Amidbildung in Gegenwart einer starken Base. | $R^{20} = NR^{29}C(=O)CH_3$ und $R^{30}, R^{31} = \text{Sauerstoff}$ |
| 45 | | |
| 50 | | |

[0066] Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 7 angegeben, verknüpfen:

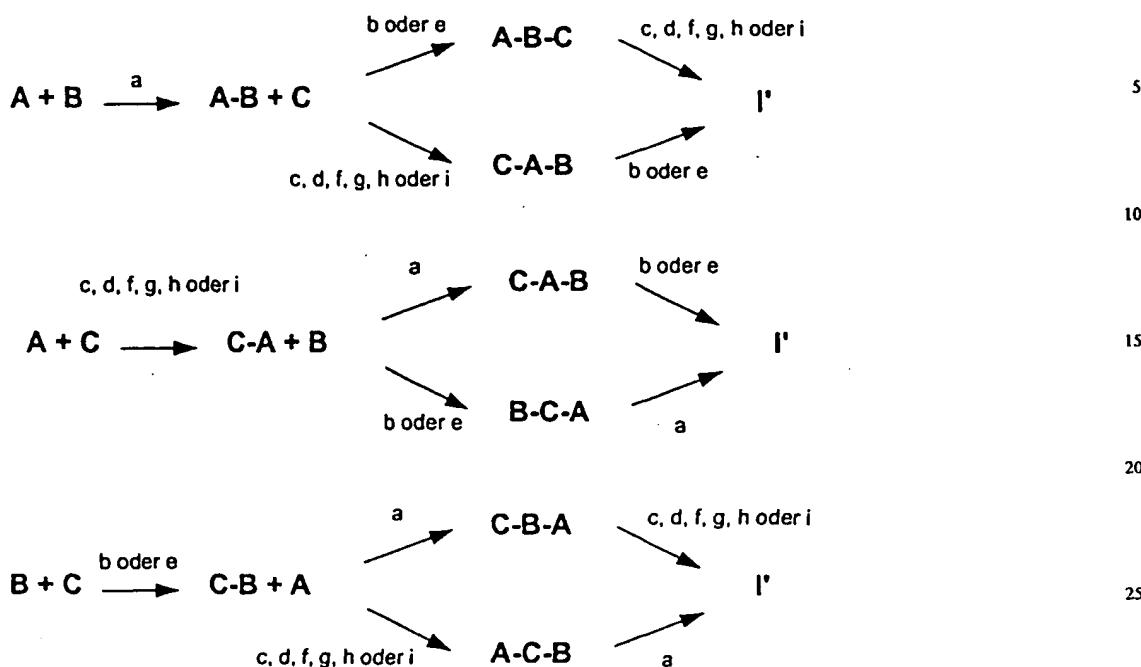
55

60

65

DE 100 15 836 A 1

Schema 7



[0067] Freie Hydroxylgruppen in I, A, B, C, AB, BC, ABC können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

30

[0068] Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

[0069] Die Erfindung betrifft weiterhin alle Prodrugformulierungen dieser Verbindungen, d. h. alle Verbindungen, die in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

35

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate

35

[0070] Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechanismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nieren-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis, der multiplen Sklerose oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

40

[0071] Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

45

- Platinkomplexen wie z. B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Anthracycline wie z. B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Anthrapyrazole wie z. B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z. B. aus der Klasse der Vinca-Alkaloide wie z. B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z. B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z. B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z. B. Colchicin, Combretastatin A-4, Discodermolid und seine Analoga,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z. B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folate- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z. B. Lometrexol, Gemcitabin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z. B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z. B. von PDGF, EGF, TGF β , EGF) wie z. B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,
- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z. B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, IImofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z. B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antioestrogene wie z. B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z. B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z. B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z. B. PG I_2 , PGE $_1$, 6-Oxo-PGE $_1$ sowie deren stabiler Derivate (z. B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise

50

55

60

65

DE 100 15 836 A 1

Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,

- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorgewachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

5 [0072] Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d. h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägersstoffen.
[0073] Die erfundungsgemäßen Verbindungen können mit Liposomen verkapelt oder in ein α -, β - oder γ -Cyclodextrinclathrat eingeschlossen sein.
10 [0074] Die erfundungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wässrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.
15 [0075] Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z. B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrij, Magnesiumstearat, wässrigen oder nicht wässrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z. B. etherischen Ölen) gemischt werden.
20 [0076] Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfundungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1–100 mg Wirkstoff(c). Die Dosierung der erfundungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1–1000 mg pro Tag.
[0077] Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen:

Beispiel 1

25 4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante I

Beispiel 1a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

35 [0078] Die Lösung von 6,33 g (34 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200,3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man portionsweise unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit der Lösung von insgesamt 50 mmol 5-Trimethylsilyl-pent-4-in-1-yl-magnesiumbromid in Tetrahydrofuran, lässt auf 60°C erwärmen und röhrt 1,5 Stunden. Man gießt auf Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,22 g (19 mmol, 56%) der chromatographisch trennbaren 3R- und 3S-Epimeren der Titelverbindung sowie 1,35 g (4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan jeweils als farbloses Öl.
45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,14$ (9H), $0,73 + 0,88$ (3H), $0,91$ (3H), $1,28-1,93$ (12H), $2,21-2,33$ (2H), $3,40-3,72$ (2H), $3,80-4,03$ (3H) ppm.

Beispiel 1b

50 (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsilyl)-oct-7-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0079] Die Lösung von 6,22 g (19 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindungen in 200 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 20 Kugeln), 4,01 g N-Methylmorpholino-N-oxid, 335 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und röhrt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. 55 Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,17 g (15,9 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,15$ (9H), $1,07$ (3H), $1,13$ (3H), $1,28-1,36$ (1H), $1,33$ (3H), $1,41$ (3H), $1,53-1,81$ (3H), $2,22$ (2H), $2,62$ (2H), $3,85$ (1H), $3,97$ (1H), $4,06$ (1H) ppm.

Beispiel 1c

60 (4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[(diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10RS))-4-(5-Hydroxy-2,6-dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-10-[(diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

[0080] Die Lösung von 1,33 ml Diisopropylamin in 35 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 4,28 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan

DE 100 15 836 A 1

und röhrt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 2,87 g (8,84 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 35 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man langsam mit der Lösung von 3,93 g (10,3 mmol) (2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 35 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 1 Stunde in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 2,40 g (3,39 mmol, 38%) der Titelverbindung A sowie 1,52 g (2,15 mmol, 24%) des Diastereomeren B erhalten.

5

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,16$ (9H), 0,83 (3H), 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,04 (9H), 1,10–1,77 (10H), 1,28 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,83–2,03 (2H), 2,19–2,38 (2H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,78–3,92 (2H), 3,98 (1H), 4,23 (1H), 7,30–7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,13$ (9H), 0,86 + 0,92 (3H), 0,95–1,77 (16H), 1,03 (9H), 1,21 + 1,25 (3H), 1,32 (3H), 1,40 (3H), 1,88–2,09 (2H), 2,26 (1H), 2,39 (1H), 3,29–3,54 (2H), 3,77–3,90 (2H), 3,96 (1H), 4,18 (1H), 7,31–7,46 (6H), 7,67 (4H) ppm.

15

Beispiel 1d

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3-oxo-4-(4-(trimethylsilyl)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-but-3-in-1-yl)-10-
[(diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

20

[0081] Die Lösung von 2,35 g (3,32 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung A in 55 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 3,04 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 0,67 g p-Toluolsulfonsäure und röhrt 48 Stunden bei 23°C . Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an seinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,29 g (2,89 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,05$ (9H), 0,88–2,15 (28H), 1,03 (9H), 1,41 (3H), 1,59 (3H), 2,21–2,48 (1H), 3,31–4,53 (9H), 7,30–7,45 (6H), 7,69 (4H) ppm.

30

Beispiel 1e

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-10-hydroxy-3-oxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-
in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

35

[0082] Die Lösung von 2,48 g (3,13 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 12,5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und röhrt 4 Stunden bei 23°C . Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,41 g (2,93 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

40

Beispiel 1f

45

(4S(4R,5S,6S,10RS))-4-(2,6-Dimethyl-3,10-dioxo-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-
yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

50

[0083] In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,27 g (2,63 mmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,14 g (2,38 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

55

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,95$ –2,48 (29H), 0,98 + 1,01 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,20 + 4,32 (1H), 4,39 + 4,50 (1H) ppm.

Beispiel 1g

55

(4S(4R,5S,6S,10E/7,13S,14E))-4-(13-[(Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy)-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-
2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

60

[0084] Die Suspension von 2,87 g (3,57 mmol) (SE,3S)-[3-[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-yl-triphenylphosphoniumiodid, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 11 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,72 ml einer 1,6 M Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und läßt auf 23°C erwärmen. Zu der roten Lösung tropft man langsam die Lösung von 1,14 g (2,38 mmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 11 ml Tetrahydrofuran, läßt 2 Stunden röhren, gießt auf gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben 20% Ausgangsmaterial 860 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung erhalten.

65

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,82$ –2,41 (41H), 1,05 (9H), 2,00 (3H), 3,23–3,45 (2H), 3,60–4,02 (3H), 4,08–4,51 (3H),

DE 100 15 836 A 1

4,92–5,24 (1H), 6,16–6,76 (1H), 6,92–7,08 (2H), 7,21–7,43 (6H), 7,49–7,72 (5H), 8,55 (1H) ppm.

Beispiel 1h; Variante I (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0085] In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 482 mg (550 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 256 mg (401 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,88–2,48 (35H), 1,42 (3H), 1,64 + 1,72 (3H), 2,08 (3H), 3,29–3,47 (2H), 3,64–4,04 (4H), 4,12–4,35 (2H), 4,41 + 4,51 (1H), 5,20 (1H), 6,59 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Herstellung von (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan; Variante II

Beispiel 1i

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

[0086] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,85 g (8,78 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung mit 3,62 g (6,71 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[(diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,28 g (1,48 mmol, 22%) der Titelverbindung A sowie 1,73 g (2,00 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (36H), 1,08 (9H), 1,42 + 1,58 (3H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (III), 6,23 (III), 6,97–7,09 (II), 7,21–7,45 (II), 7,57 (III), 7,61–7,75 (IV), 8,56 (III) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,12 (9H), 0,77–2,53 (36H), 1,08 (9H), 1,38 + 1,62 (3H), 2,00 (3H), 3,23–4,86 (9H), 5,02 (1H), 6,23 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,19–7,47 (6H), 7,53–7,76 (5H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 1j

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[(Diphenyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0087] In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,16 g (1,34 mmol) der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,12 g (1,18 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 0,86–2,52 (39H), 1,08 (9H), 2,01 (3H), 3,32–4,85 (9H), 5,00 (1H), 6,22 (1H), 6,96–7,09 (2H), 7,21–7,44 (6H), 7,56 (1H), 7,61–7,75 (4H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 1h; Variante II (4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-Hydroxy-5-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(but-3-in-1-yl)-undec-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0088] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 1,12 g (1,18 mmol) der nach Beispiel 1j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 654 mg (1,03 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl. Das ¹H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem unter Beispiel 1 h, Variante I beschriebenen.

Beispiel 1k

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrahydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0089] Die Lösung von 654 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 27 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 588 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und röhrt 3 Stunden bei 23°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 484 mg (942 µmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,90 + 0,92 (3II), 1,07 (3II), 1,11–2,16 (14II), 1,29 (3II), 1,63 + 1,42 (3II), 2,00 + 2,02 (3II), 2,20–2,60 (4H), 2,98 (1H), 3,48–3,67 (2H), 3,78–3,93 (2H), 4,06–4,23 (3H), 5,16 + 5,24 (1H), 6,52 + 6,57 (1H), 7,11 (1H), 7,30 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 1l

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0090] Die Lösung von 673 mg (1,31 mmol) der nach Beispiel 1k dargestellten Verbindung in 37 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzte mit 2,14 ml 2,6-Lutidin,

DE 100 15 836 A 1

2,41 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butylidemethylsilylester, lässt innerhalb von 2 Stunden auf 0°C erwärmen und führt noch 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,11 g (1,29 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

⁵
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01–0,12 (24H), 0,82–2,33 (55H), 1,08 (3H), 1,22 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,22 (1H), 3,51–3,73 (2H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,11 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 1m

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[{dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0091] Die Lösung von 1,10 mg (1,13 mmol) der nach Beispiel 1l dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 14 ml Dichlormethan und 14 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 312 mg Campher-10-sulfosäure und röhrt 2 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 814 mg (950 μmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹⁰
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01–0,13 (18H), 0,83–2,33 (47H), 1,12 (3H), 1,23 (3H), 1,61 + 1,68 (3H), 2,05 (3H), 3,28 (1H), 3,68 (2H), 3,84 (1H), 4,02–4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1n

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[{dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

[0092] Die Lösung von 0,129 ml Oxalylchlorid in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzte mit 209 μl Dimethylsulfoxid, der Lösung von 814 mg (950 μmol) der nach Beispiel 1m dargestellten Verbindung in 6,3 ml wasserfreiem Dichlormethan und röhrt 0,5 Stunden. Anschließend versetzte man mit 646 μl Triethylamin, lässt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzte mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

35

Beispiel 1o

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[{dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[{dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

40

[0093] Die Lösung von 852 mg (max. 950 μmol) der nach Beispiel 1n dargestellten Verbindung in 23 ml Aceton kühlte man auf -30°C, versetzte mit 1,19 ml einer standardisierten, 8 N Chromschwefelsäurelösung und röhrt 1 Stunde. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phse mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 298 mg (342 μmol, 36% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung A sowie 234 mg (269 μmol, 28% bezogen auf Edukt in Beispiel 1l) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

45

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02–0,15 (18H), 0,81–0,99 (30H), 1,05–2,3 (15H), 1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,71 (3H), 1,92 (3H), 2,38 (1H), 2,51 (1H), 3,27 (1H), 3,80 (1H), 4,17 (1H), 4,43 (1H), 5,23 (1H), 6,67 (1H), 7,18 (1H), 7,36 (1H), 7,72 (1H), 8,62 (1H) ppm.

50

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01–0,19 (18H), 0,80–0,96 (30H), 1,00–2,45 (16H), 1,13 (3H), 1,27 (3H), 1,57 (3H), 1,94 (3H), 2,54 (1H), 3,28 (1H), 3,88 (1H), 4,13 (1H), 4,40 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,38 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

55

Beispiel 1p

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[{dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(but-3-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

60

[0094] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 298 mg (342 μmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 294 mg (max. 342 μmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

65

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 1q

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0095] Die Lösung von 294 mg (max. 342 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 284 µl Triethylamin, 268 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und röhrt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 4,5 Stunden zu der Lösung von 434 mg 4-Dimethylaminopyridin in 132 ml Toluol und röhrt 0,5 Stunden bei 23°C nach.
10 Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 136 mg (184 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,13 (9H), 0,80-2,32 (12H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,15 (3H), 1,24 (3H), 1,68 (3H), 2,13 (3H), 2,47 (1H), 2,59-2,89 (3H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,06 (1H), 5,00 (1H), 5,18 (1H), 6,57 (1H), 7,10 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0096] Die Lösung von 20 mg (27 µmol) der nach Beispiel 1p dargestellten Verbindung in 2 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 0,57 ml HF-Pyridin-Komplex und röhrt bei 23°C 24 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 9,1 mg (17,9 µmol, 66%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie mg Monosilylether.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,09 (6H), 1,19-2,12 (11H), 1,38 (3H), 6,9 (3H), 2,06 (3H), 2,21-2,41 (3H), 2,50 (1H), 2,63 (1H), 2,68 (1II), 3,53 (1II), 3,70 (1II), 4,42 (1II), 4,59 (1II), 5,12 (1II), 5,22 (1II), 6,61 (1II), 7,13 (1II), 7,29 (1II), 7,68 (1II), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 2a

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0097] Die Lösung von 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 1q dargestellten Verbindung in 3 ml Ethanol versetzt man mit 25 µl Pyridin, einer katalytischen Menge von Palladium auf Bariumsulfat (10%ig) und hydriert unter 1 Atmosphäre Wasserstoff. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laumittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 13 mg (18 µmol, 52%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,06 (3H), 0,11 (6H), 0,80-2,20 (11H), 0,83 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,67 (3H), 2,12 (3H), 2,43 (1H), 2,55-2,82 (3H), 3,07 (1H), 4,00 (1H), 4,03 (1H), 4,90-5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,72 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 2

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0098] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 10,3 mg (14 µmol) der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 5,7 mg (11 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,04 (3H), 1,09 (3H), 0,25-2,38 (13H), 1,36 (3H), 1,70 (3H), 2,07 (3H), 2,48 (1H), 2,63 (1H), 2,74 (1H), 3,31 (1H), 3,69 (1H), 4,38 (1H), 4,61 (1H), 4,97 (1H), 5,02 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 5,77 (1H), 6,60 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 3

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

Beispiel 3a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

10

[0099] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 234 mg (269 µmol) der nach Beispiel 1o dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 229 mg (max. 269 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 3b

15

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

[0100] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 229 mg (max. 269 µmol) der nach Beispiel 3a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 112 mg (152 µmol, 56%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,11 (6H), 0,15 (3H), 0,80–2,30 (33H), 1,13 (3H), 1,21 (3H), 1,62 (3H), 2,16 (3H), 2,40–2,72 (4H), 3,10 (1H), 3,91 (1H), 4,46 (1H), 5,22 (1H), 5,30 (1H), 6,56 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

25

Beispiel 3

30

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35

[0101] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 72 mg (98 µmol) der nach Beispiel 3b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (63 µmol, 64%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,00 (3H), 1,04 (3H), 1,30–2,71 (16H), 1,32 (3H), 1,61 (3H), 2,10 (3H), 3,63 (1H), 3,70 (1H), 3,86 (1H), 3,99 (1H), 4,48 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,58 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,54 (1H) ppm.

40

Beispiel 4

45

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

50

[0102] Die Lösung von 5 mg (10 µmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 1 ml Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -20°C mit 11,3 µl einer 20%igen Lösung von Trifluoressigsäure in Dichlormethan und 5,6 mg m-Chlorperbenzocsäure (60%ig). Man röhrt 18 Stunden bei -18°C, gießt auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumhydrogencarbonatlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Lauf- und Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 1,3 mg (2,5 µmol, 25%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,8 µmol, 39%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

55

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 1,01 (3H), 1,07 (3H), 1,23–2,20 (13H), 1,30 (3H), 1,46 (3H), 2,10 (3H), 2,26 (1H), 2,40 (1H), 2,58 (1H), 2,82 (1H), 2,97 (1H), 3,63 (2H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,47 (1H), 6,61 (1H), 7,15 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

60

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,98 (3H), 1,08 (3H), 1,27–2,19 (13H), 1,32 (3H), 1,43 (3H), 2,12 (3H), 2,30 (1H), 2,48 (1H), 2,70 (1H), 2,96 (1H), 3,15 (1H), 3,47 (1H), 3,57 (1H), 4,01 (1H), 4,49 (1H), 5,50 (1H), 6,67 (1H), 7,12 (1H), 7,27 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

65

Beispiel 5

60

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

65

[0103] In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 6,6 mg (13 µmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,4 mg (2,7 µmol, 20%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,9 mg (1,7 µmol, 13%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

DE 100 15 836 A 1

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,21–2,05 (12H), 1,30 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,16 (1H), 2,38 (1H), 2,57 (1H), 2,81 (1H), 2,97 (1H), 3,44 (1H), 3,63 (1H), 4,38 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,28 (1H), 5,45 (1H), 5,77 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,71 (1H), 8,56 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,94 (3H), 1,05 (3H), 1,18–2,17 (13H), 1,30 (3H), 1,38 (3H), 2,12 (3H), 2,48 (1H), 2,62 (1H), 2,95 (1H), 3,28 (1H), 3,30 (1H), 3,50 (1H), 3,96 (1H), 4,41 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,52 (1H), 5,25 (1H), 6,73 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 6

10 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

15 [0104] In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 14 mg (27 μmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,8 mg (15 μmol, 55%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 4,7 mg (9 μmol, 33%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,93 (3H), 1,04 (3H), 1,23–2,19 (13H), 1,29 (3H), 1,42 (3H), 2,13 (3H), 2,28 (1H), 2,48–2,65 (2H), 2,71 (1H), 2,89 (1H), 3,57 (1H), 3,83 (1H), 4,36 (1H), 4,47 (1H), 5,51 (1H), 6,63 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

20 ¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,96 (3H), 1,10 (3H), 1,21–2,18 (13H), 1,26 (3H), 1,40 (3H), 2,10 (3H), 2,29 (1H), 2,61 (2H), 2,86 (1H), 2,99 (1H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 4,37 (1H), 5,46 (1H), 6,61 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,66 (1H), 8,57 (1H) ppm.

25 Beispiel 7

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 [0105] In Analogie zu Beispiel 2a setzt man 14 mg (27 μmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,1 mg (8 μmol, 29%) der Titelverbindung als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,30 (3H), 1,36–2,68 (16H), 1,61 (3H), 2,09 (3H), 3,43 (1H), 3,70 (1H), 4,17 (1H), 4,45 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,09 (1H), 5,39 (1H), 5,72 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,35 (1H), 7,67 (1H), 8,52 (1H) ppm.

35 Beispiel 8

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-

40 (prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

45 [0106] In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 4,1 mg (8 μmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,7 mg (3,2 μmol, 40%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 0,4 mg (0,8 μmol, 9%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farblosen Schaum.

50 ¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,91 (3H), 1,02 (3H), 1,13–2,17 (15H), 1,28 (3H), 1,38 (3H), 2,11 (3H), 2,53 (2H), 2,87 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,35 (1H), 4,37 (1H), 4,95 (1H), 5,00 (1H), 5,50 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,30 (1H), 7,67 (1H), 8,57 (1H) ppm.

55 ¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,92 (3H), 1,09 (3H), 1,18–2,13 (15H), 1,26 (3H), 1,38 (3H), 2,08 (3H), 2,49–2,60 (2H), 2,85–2,99 (2H), 3,39 (1H), 3,72 (1H), 3,89 (1H), 4,28 (1H), 4,92–5,06 (2H), 5,45 (1H), 5,76 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,26 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

Beispiel 9

55 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 9a

60 (3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

65 [0107] In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 5,5 g (30 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit Prop-2-en-1-yl-magnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,84 g (15,8 mmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 9b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0108] In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 3,84 g (15,8 mmol) der nach Beispiel 9a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,0 g (12,5 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 5

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,07 (3H), 1,14 (3H), 1,33 (4H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,29 (2H), 2,60 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H), 4,96 (1H), 5,02 (1H), 5,81 (1H) ppm.

Beispiel 9c

10

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und

(4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-methylthiazol-4-yl)-4-(prop-2-en-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

15

[0109] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,07 g (8,61 mmol) der nach Beispiel 9b dargestellten Verbindung mit 2,01 g (4,61 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-methylthiazol-4-yl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 995 mg (1,47 mmol, 32%) der Titelverbindung A sowie 784 mg (1,16 mmol, 25%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl. 20

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,85 (3H), 0,90 (9H), 0,98 (3H), 1,00–2,33 (12H), 1,23 (3H), 1,33 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,67 (3H), 2,00 (3H), 2,46 (1H), 2,72 (3H), 2,99 (1H), 3,34 (1H), 3,49 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,09 (1H), 4,13 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,13 (1H), 5,71 (1H), 6,44 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,88 (9H), 0,94 (3H), 1,03–1,72 (7H), 1,08 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,89–2,08 (2H), 1,99 (3H), 2,17–2,51 (4H), 2,71 (3H), 2,74 + 2,87 (1H), 3,31 (1H), 3,57 (III), 3,84 (III), 3,95 (III), 4,03417 (2II), 4,98 (II), 5,03 (III), 5,13 (II), 5,73 (II), 6,46 (II), 6,92 (II) ppm. 25

Beispiel 9d

30

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0110] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 1,33 g (1,97 mmol) der nach Beispiel 9c dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,02 g (1,60 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 35

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,01 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (12H), 1,00–2,38 (12H), 1,04 + 1,07 (3H), 1,23 + 1,25 (3H), 1,60 + 1,68 (III), 1,97 + 1,99 (III), 2,52 (III), 2,67–2,89 (III), 2,73 + 2,77 (III), 3,01 (III), 3,33 (III), 3,40–3,53 (III), 3,74–3,93 (3H), 4,03–4,19 (2H), 5,00 (1H), 5,06 (1H), 5,10 + 5,20 (1H), 5,71 (1H), 6,42 (1H), 6,93 (1H) ppm.

Beispiel 9e

40

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15'-étrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0111] In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 1,02 g (1,60 mmol) der nach Beispiel 9d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,46 g (1,49 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 45

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,11 (24H), 0,83–0,98 (39H), 1,01–1,62 (8H), 1,07 (3H), 1,20 (3H), 1,59 + 1,67 (3H), 1,97 (1H), 2,00 (3H), 2,19–2,34 (3H), 2,48 (1H), 2,72 (3H), 3,13 (1H), 3,57 (1H), 3,67 (1H), 3,78 (1H), 3,87 (1H), 4,09 (1H), 4,93 (1H), 4,99 (1H), 5,15 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,91 (1H) ppm.

Beispiel 9f

50

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

55

[0112] In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,45 g (1,48 mmol) der nach Beispiel 9c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,19 g (1,37 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,01–0,14 (18II), 0,82–0,97 (30II), 1,04–1,70 (7II), 1,09 (3II), 1,19 (3II), 1,59 + 1,68 (3II), 1,84–2,08 (3H), 2,00 (3H), 2,18–2,36 (3H), 2,47 (1H), 2,71 (3H), 3,13 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,04 (1H), 4,10 (1H), 4,96 (1H), 5,01 (1H), 5,14 (1H), 5,77 (1H), 6,46 (1H), 6,92 (1H) ppm.

60

Beispiel 9g

65

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

[0113] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,18 g (1,37 mmol) der nach Beispiel 9f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,25 g (max. 1,37 mmol) der Titelverbindung als gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter

DE 100 15 836 A 1

umsetzt.

Beispiel 9h

5 (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylcetyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

10 [0114] In Analogie zu Beispiel 1o setzt man 1,25 g (max. 1,37 mmol) der nach Beispiel 9g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 302 mg (0,34 mmol, 25%) der Titelverbindung A sowie 230 mg (0,26 mmol, 19%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02–0,15 (18H), 0,82–0,97 (30H), 1,05–2,53 (14H), 1,12 (3H), 1,17 (3H), 1,70 (3H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,17 (1H), 3,72 (1H), 4,16 (1H), 4,37 (1H), 4,94 (1H), 4,99 (1H), 5,20 (1H), 5,73 (1H), 6,66 (1H), 6,93 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,03–0,15 (18H), 0,81–0,95 (30H), 1,01–2,50 (13H), 1,12 (3H), 1,18 (3H), 1,57 (3H), 1,95 (3H), 2,60 (1H), 2,70 (3H), 3,22 (1H), 3,79 (1H), 4,08 (1H), 4,32 (1H), 4,94 (1H), 5,00 (1H), 5,11 (1H), 5,74 (1H), 6,46 (1H), 6,93 (1H) ppm.

20 Beispiel 9i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

25 [0115] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 302 mg (0,34 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 296 mg (max. 0,34 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 9j

30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

35 [0116] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 296 mg (max. 0,34 mmol) der nach Beispiel 9i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 166 mg (0,22 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,09 (3H), 0,11 (3H), 0,13 (3H), 0,86 (9H), 0,80–2,85 (13H), 0,94 (9H), 1,00 (3H), 1,10 (3H), 1,20 (3H), 1,68 (3H), 2,10 (3H), 2,71 (3H), 3,11 (3H), 4,01 (2H), 4,85–5,03 (3H), 5,16 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 6,98 (1H) ppm.

40 Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

45 [0117] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 25 mg (34 µmol) der nach Beispiel 9j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10 mg (19 µmol, 57%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,03 (3H), 1,05 (3H), 1,20–2,74 (14H), 1,30 (3H), 1,69 (3H), 2,07 (3H), 2,69 (3H), 3,33 (1H), 3,69 (1H), 3,72 (1H), 4,23 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,12 (1H), 5,21 (1H), 5,76 (1H), 6,57 (1H), 6,96 (1H) ppm.

50 Beispiel 10

55 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,12R)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

60 [0118] Die Lösung von 8,0 mg (15,5 µmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 1 ml Acetonitril versetzt man mit 89 µl einer 1 M Lösung von Natriummethylenediamintetraacetat, kühlt auf 0°C und versetzt mit 148 µl 1,1,1-Trifluoraceton sowie einem Gemisch aus 22 mg Oxon und 41 mg Natriumhydrogencarbonat. Man lässt 5 Stunden reagieren, gießt auf Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,2 mg (6 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 1,0 mg (2 µmol, 12%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

65 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,00 (3H), 1,02 (3H), 1,21–1,82 (7H), 1,29 (3H), 1,36 (3H), 1,95–2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,30 (1H), 2,40 (1H), 2,48–2,62 (2H), 2,72 (3H), 2,81 (2H), 3,50 (1H), 3,69 (1H), 4,27 (1H), 4,52 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,46 (1H), 5,72 (1H), 6,59 (1H), 6,99 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,96 (3H), 1,00 (3H), 1,20–1,91 (8H), 1,29 (3H), 1,34 (3H), 2,04 (1H), 2,09 (3H), 2,33

DE 100 15 836 A 1

(1H), 2,42–2,61 (3H), 2,76 (3H), 2,93 (1H), 2,96 (1H), 3,38 (1H), 3,68 (1H), 3,99 (1H), 4,29 (1H), 4,98 (1H), 5,01 (1H), 5,57 (1H), 5,74 (1H), 6,69 (1H), 7,01 (1H) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 11a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-15-hydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

[0119] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 230 mg (0,26 mmol) der nach Beispiel 9h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 214 mg (max. 0,26 mmol) der Titelverbindung als blass gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 11b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0120] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 214 mg (max. 0,26 mmol) der nach Beispiel 11a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 114 mg (0,15 mmol, 59%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,05 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,82–0,94 (21H), 1,12 (3H), 1,15–2,62 (13H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,11 (3H), 2,71 (3H), 3,03 (1H), 3,87 (1H), 4,30 (1H), 4,99 (1H), 5,03 (1H), 5,21 (1H), 5,28 (1H), 5,79 (1II), 6,51 (1II), 6,91 (1II) ppm.

Beispiel 11

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0121] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 15 mg (20 μmol) der nach Beispiel 11b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 7,3 mg (14 μmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,80–2,62 (13H), 0,99 (3H), 1,01 (3H), 1,26 (3H), 1,60 (3H), 2,04 (3H), 2,69 (3H), 3,49 (1H), 3,73 (1II), 4,01 (1II), 4,12 (1II), 4,42 (1II), 4,94–5,10 (3II), 5,37 (1II), 5,71 (1II), 6,56 (1II), 6,99 (1II) ppm.

Beispiel 12

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R,)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

[0122] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 7,3 mg (14 μmol) der nach Beispiel 11 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,3 mg (4,3 μmol, 31%) der Titelverbindung A (oder B) sowie 2,0 mg (3,7 μmol, 27%) der Titelverbindung B (oder A) jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A (oder B): δ = 0,90–2,34 (10H), 0,95 (3H), 1,01 (3H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,10 (3H), 2,47–2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,88 (2H), 3,48 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,32 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,48 (1H), 5,77 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B (oder A): δ = 0,97 (3H), 1,06 (3H), 1,20–2,12 (9H), 1,25 (3H), 1,34 (3H), 2,08 (3H), 2,28 (1H), 2,46–2,62 (3H), 2,72 (3H), 2,92 (2H), 3,40 (1H), 3,68 (1H), 3,75 (1H), 4,28 (1H), 5,01 (1H), 5,06 (1H), 5,44 (1H), 5,72 (1H), 6,62 (1H), 6,99 (1H) ppm.

Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 13a

(3RS,4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-8-(trimethylsilyl)-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

[0123] In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 7,0 g (37 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit 4-Trimethylsilyl-but-3-in-1-yl-magnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,9 g (15,7 mmol, 42%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 13b

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-8-(trimethylsilyl)-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

5 [0124] In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 4,87 g (15,6 mmol) der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 4,10 g (13,2 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,13 (9H), 1,08 (3H), 1,13 (3H), 1,32 (1H), 1,34 (3H), 1,41 (3H), 1,61 (1H), 2,45 (2H), 2,73 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,02 (1H) ppm.

10 Beispiel 13c

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-3-oxo-15-(2-pyridyl)-4-(4-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-pentadec-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

15 [0125] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,74 g (8,82 mmol) der nach Beispiel 13b dargestellten Verbindung mit 3,02 g (7,27 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben 50% Ausgangsmaterial 1,63 g (2,2 mmol, 31%) der Titelverbindung A sowie 0,50 g (0,69 mmol, 9%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,00–0,20 (15H), 0,83–0,95 (12H), 1,00–1,80 (20H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,90–2,10 (1H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 2,41 (1H), 2,55 (1H), 3,03 + 3,09 (1H), 3,46 (1H), 3,52 (1H), 3,78–4,20 (4H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.
20 [0125] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,74 g (8,82 mmol) der nach Beispiel 13b dargestellten Verbindung mit 3,02 g (7,27 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-2,6,10-Trimethyl-9-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-11-(2-pyridyl)-undeca-6,10-dien, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben 50% Ausgangsmaterial 1,63 g (2,2 mmol, 31%) der Titelverbindung A sowie 0,50 g (0,69 mmol, 9%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,00–0,20 (15H), 0,86–1,00 (12H), 1,00–1,76 (19H), 1,61 + 1,70 (3H), 1,90–2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,29 (2H), 2,53 (2H), 3,04 (1H), 3,43 (1H), 3,61 (1H), 3,80–4,18 (4H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

30 Beispiel 13d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

35 [0126] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 2,25 g (3,10 mmol) der nach Beispiel 13c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,31 g (1,91 mmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,19 (9II), 0,85–0,98 (12II), 1,03–2,43 (25II), 1,60 + 1,69 (3II), 2,00 + 2,02 (3II), 2,69 (1H), 3,01 + 3,10 (1H), 3,31–3,60 (3H), 3,84 (2H), 4,02–4,26 (2H), 5,10 + 5,26 (1H), 6,41 (1H), 7,13 (1H), 7,32 (1H), 7,68 (1H), 8,61 (1H) ppm.

40 Beispiel 13e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1,3,7,15-Tetrakis-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

45 [0127] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 1,49 g (2,17 mmol) der nach Beispiel 13d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,95 g (1,90 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (33H), 0,86–0,98 (39H), 1,01–1,73 (7H), 1,08 (3H), 1,26 (3H), 1,61 + 1,69 (3H), 1,90–2,09 (2H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 2,51 (2H), 3,29 (1H), 3,53–3,71 (2H), 3,79 (1H), 3,89 (1H), 4,11 (1H), 5,17 (1H), 6,48 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 13f

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-3,7,15-tris-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

55 [0128] In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 1,95 g (1,89 mmol) der nach Beispiel 13c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,56 g (1,71 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,17 (27H), 0,86–0,99 (30H), 1,07–1,78 (8H), 1,11 (3H), 1,26 (3H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,90–2,09 (2H), 2,04 (3H), 2,29 (2H), 2,48 (1H), 2,68 (1H), 3,27 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,11 (2H), 5,18 (1H), 6,49 (1H), 7,09 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

60 Beispiel 13g

65 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-dienal

[0129] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,56 g (1,71 mmol) der nach Beispiel 13f dargestellten Verbindung um

DE 100 15 836 A 1

und isoliert nach Aufarbeitung 1,61 g (max. 1,71 mmol) der Titelverbindung als gelbes Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 13h

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-3,7,15-Tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

[0130] Die Lösung von 1,51 g (max. 1,60 mmol) der nach Beispiel 13g dargestellten Verbindung in 57 ml tert.-Butanol versetzt man mit 47 ml 2-Methyl-2-buten, kühlt auf 2°C, versetzt mit 12,9 ml Wasser, 685 mg Natriumdihydrogenphosphat, 1,16 g Natriumchlorit, lässt auf 23°C erwärmen und röhrt 3 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumthiosulfatlösung, verdünnt mit Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat.

[0131] Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 749 mg (807 µmmol, 50%) der Titelverbindung A sowie 579 mg (623 µmol, 39%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02–0,17 (27H), 0,76–1,72 (6H), 0,88 (27H), 0,94 (3H), 1,10 (3H), 1,29 (3H), 1,68 (3H), 1,91–2,60 (7H), 2,02 (3H), 2,91 (1H), 3,39 (1H), 3,81 (1H), 4,11 (1H), 4,31 (1H), 5,18 (1H), 6,51 (1H), 7,09 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,00–0,17 (27H), 0,80–0,98 (30H), 0,98–1,68 (6H), 1,08 (3H), 1,30 (3H), 1,60 (3H), 1,83–2,85 (8H), 2,05 (3H), 3,39 (1H), 3,79 (1H), 4,11 (1H), 4,30 (1H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 8,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 13i

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

[0132] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 726 mg (782 µmol) der nach Beispiel 13h dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 657 mg (max. 782 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 13j

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0133] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 657 mg (max. 782 µmmol) der nach Beispiel 13i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 300 mg (414 µmol, 53%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,81–2,20 (8H), 0,86 (9H), 0,95 (9H), 1,02 (3H), 1,14 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,14 (3H), 2,33–2,82 (6H), 3,12 (1H), 4,06 (1H), 4,11 (1H), 5,02 (1H), 5,19 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,26 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 13

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0134] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 140 mg (193 µmol) der nach Beispiel 13j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 52 mg (105 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,08 (3H), 1,10 (3H), 1,20–1,92 (6H), 1,42 (3H), 1,68 (3H), 2,02 (1H), 2,08 (3H), 2,22–2,72 (7H), 2,86 (1H), 3,43 (1H), 3,78 (1H), 4,37 (1H), 4,54 (1H), 5,12 (1H), 5,20 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,30 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

Beispiel 14

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 14a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-5-oxo-17-(2-pyridyl)-6-(prop-2-in-1-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

[0135] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 534 mg (575 µmol) der nach Beispiel 13h dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 434 mg (max. 585 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 14b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

[0136] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 434 mg (max. 585 µmol) der nach Beispiel 14a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 382 mg (527 µmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (3H), 0,07–0,12 (9H), 0,85 (9H), 0,88 (9H), 0,93 (3H), 1,00–2,20 (8H), 1,14 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 2,00 (1H), 2,12 (3H), 2,44–2,62 (5H), 3,19 (1H), 3,91 (1H), 4,41 (1H), 5,19 (1H), 5,29 (1H), 6,53 (1H), 7,09 (1H), 7,18 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

10

Beispiel 14

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

15

[0137] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 110 mg (152 µmol) der nach Beispiel 14b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 48 mg (97 µmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89–1,80 (5H), 1,01 (3H), 1,06 (3H), 1,35 (3H), 1,61 (3H), 1,93 (1H), 2,00 (1H), 2,10 (3H), 2,17 (1H), 2,38–2,66 (6H), 3,58 (1H), 3,79 (2H), 3,88 (1H), 4,44 (1H), 5,10 (1H), 5,40 (1H), 6,59 (1H), 7,13 (1H), 7,33 (1H), 7,68 (1H), 8,56 (1H) ppm.

20

Beispiel 15

25 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

Beispiel 15a

30 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(RS))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

35

[0138] Die Lösung von 150 mg (207 µmmol) der nach Beispiel 13j dargestellten Verbindung in 16 ml Ethylacetat versetzt man mit einer katalytischen Menge Palladium auf Bariumsulfat, 153 µl Pyridin und hydriert bei 23°C unter einer Atmosphäre Wasserstoff. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden neben Ausgangsmaterial 66 mg (91 µmol, 44%) der Titelverbindung A sowie 64 mg (88 µmol, 42%) der Titelverbindungen B jeweils als farbloses Öl.

40

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,09 (3H), 0,07 (3H), 0,11 (6H), 0,78–1,82 (7H), 0,84 (9H), 0,92 (9H), 0,98 (3H), 1,09 (3H), 1,18 (3H), 1,67 (3H), 2,06–2,82 (7H), 2,13 (3H), 3,11 (1H), 4,02 (1H), 4,85–5,03 (3H), 5,18 (1H), 5,78 (1H), 6,57 (1H), 7,09 (1H), 7,25 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

45

Beispiel 15

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

50

[0139] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 65,6 mg (90 µmmol) der nach Beispiel 15a dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 24,6 mg (49 µmol, 55%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (6H), 1,19–1,89 (5H), 1,32 (3H), 1,69 (3H), 2,05 (3H), 2,13–2,57 (6H), 2,64 (1H), 2,82 (1H), 3,33 (1H), 3,71 (2H), 4,34 (1H), 4,62 (1H), 5,01 (1H), 5,05 (1H), 5,12 (1H), 5,19 (1H), 5,75 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,29 (1H), 7,68 (1H), 8,52 (1H) ppm.

55

Beispiel 16

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

60

Beispiel 16a

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

65

[0140] In Analogie zu Beispiel 15a setzt man 114 g (157 µmol) der nach Beispiel 14b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 68 mg (94 µmol, 60%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,04 (3H), 0,08 (3H), 0,10 (3H), 0,13 (3H), 0,83–0,98 (24H), 1,11 (3H), 1,15–1,96 (6H), 1,20

DE 100 15 836 A 1

(3H), 2,08–2,65 (7H), 2,14 (3H), 3,03 (1H), 3,88 (1H), 4,31 (1H), 4,98 (1H), 5,02 (1H), 5,22 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 6,54 (1H), 7,09 (1H), 7,20 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 16

5

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0141] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 67,7 mg (93 µmol) der nach Beispiel 16a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 36,8 mg (74 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

10

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,96–2,66 (13H), 0,99 (6H), 1,28 (3H), 1,62 (3H), 2,10 (3H), 3,49 (1H), 3,72 (1H), 4,01 (2H), 4,43 (1H), 4,91–5,13 (3H), 5,39 (1H), 5,71 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 7,66 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 17

15

(1S/1R,3S(E),7S,10R(RS),11S,12S,16R,S)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

[0142] In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 36 mg (74 µmol) der nach Beispiel 16 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 12 mg (22 µmol, 30%) eines Gemisches zweier Diastereomeren A und B sowie 20 mg (37 µmol, 50%) eines Gemisches zweier Diastereomeren C und D der Titelverbindungen jeweils als farbloses Öl.

20

MS (FAB): m/e = 546 (M⁺ + 1)

Beispiel 18

25

(1S,3S(E),7S,10R(R oder S),11S,12S,16R,)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R(R oder S),11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion B

30

[0143] Die Lösung von 20 mg (37 µmol) eines Gemisches der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindungen C und D in 3,1 ml wasserfreiem Trichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A), 789 ml Isopropanol, 14,2 mg Tetrapropylammoniumperfruthe nat und röhrt 5 Stunden bei 55°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Ethanol und Ethylacetat, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 4,6 mg (8,7 µmol, 23%) der Titelverbindung A oder B sowie 3,3 mg (6,2 µmol, 17%) der Titelverbindung B oder A jeweils als farbloses Öl.

35

¹H-NMR (CDCl₃) von A oder B: δ = 0,96 (3H), 1,06 (3H), 1,12–2,03 (11H), 1,22 (3H), 1,30 (3H), 2,11 (3H), 2,22 (1H), 2,58 (2H), 2,76 (1H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,73–3,91 (2H), 4,08–4,21 (2H), 4,47 (1H), 5,59 (1H), 6,59 (1H), 7,11 (1H), 7,23 (1H), 7,63 (1H), 8,59 (1H) ppm.

40

¹H-NMR (CDCl₃) von B oder A: δ = 0,96 (3H), 1,05 (3H), 1,11–1,96 (9H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 2,12 (3H), 2,19–2,35 (3H), 2,50–2,66 (2H), 2,78 (1H), 3,50–3,69 (3H), 3,93 (1H), 4,16 (1H), 4,25 (1H), 4,41 (1H), 5,59 (1H), 6,60 (1H), 7,12 (1H), 7,22 (1H), 7,64 (1H), 8,59 (1H) ppm.

45

Beispiel 19

(1S/R,3S(E),7S,10R(S oder R),11S,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2,3-epoxyprop-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-N-oxido-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion

50

[0144] In Analogie zu Beispiel 18 setzt man 6,3 mg (12 µmol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,4 mg (4,5 µmol, 38%) eines Gemisches Titelverbindungen als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,95–2,22 (11H), 1,01 (3H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,31 (3H), 2,11 (3H), 2,34 (1H), 2,45–2,57 (2H), 2,90 (1H), 3,39–3,87 (4H), 4,01–4,37 (3H), 5,49 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,24 (1H), 7,66 (1H), 8,58 (1H) ppm.

55

Beispiel 20

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(R oder S))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (A) und (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(S oder R))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion (B)

60

[0145] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 7,0 mg (9,6 µmol) der nach Beispiel 15a dargestellten Verbindungen B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,4 mg (2,8 µmol, 29%) der Titelverbindung A sowie 1,7 mg (3,4 µmol, 35%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

65

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,88 (1H), 0,92 (3H), 1,04 (3H), 1,07 (3H), 1,18–2,57 (14H), 1,30 (3H), 1,68 (3H), 2,91 (1H), 3,17 (1H), 3,28 (1H), 3,68 (1H), 4,47 (1H), 4,91–5,10 (4H), 5,70 (1H), 7,13–7,22 (2H), 7,68 (2H), 8,46 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 1,00 (6H), 1,05 (3H), 1,10–2,59 (15H), 1,33 (3H), 1,63 (3H), 2,93 (1H), 3,11 (1H), 3,28

DE 100 15 836 A 1

(1H), 3,63 (1H), 4,44 (1H), 4,91–5,12 (4H), 5,79 (1H), 6,39 (1H), 7,18 (2H), 7,67 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Beispiel 21

5 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 21a

10 (2E/Z)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-2-propensäureethylester

[0146] Die Suspension aus 58 g (346 mmol) 5-Chlor-2-methylbenzoxazol, 200 ml Dimethylformamid, 57 g Natriumiodid und 16,2 g Nickel(II)bromid erhitzt man 4 Stunden auf 150°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit 42 ml Acrylsäureethylester, 53 ml Triethylamin, 998 mg Tris-(dibenzylidenaceton)-dipalladium (0), 36,4 g Triphenylphosphin und erhitzt drei Tage auf 150°C. Man gießt das erkaltete Gemisch in Wasser, säuert an und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,4 g (28 mmol, 8%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1,33$ (3H), 2,64 (3H), 4,28 (2H), 6,42 (1H), 7,47 (2H), 7,78 (1H), 7,81 (1H) ppm.

Beispiel 21b

(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-carbaldehyd

25 [0147] Die Lösung von 9,5 g (41 mmol) der nach Beispiel 21a dargestellten Verbindung in ml Tetrahydrofuran versetzt man mit ml Wasser, ml einer 2,5%igen Lösung von Osmiumtetroxid in tert.-Butanol, g Natriumperiodat und führt 6 Stunden bei 23°C. Man gießt auf gesättigte Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 4,86 g (30 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 2,69$ (3H), 7,60 (1H), 7,90 (1H), 8,16 (1H), 10,08 (1H) ppm.

35 Beispiel 21c

(3RS)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxypropyl-1-on

40 [0148] Zu der Lösung von 14,1 ml Diisopropylamin in 670 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 50 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, röhrt 20 Minuten, kühlt auf -70°C und versetzt innerhalb von 4,5 Stunden mit der Lösung von 19,8 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 670 ml Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb von 1,5 Stunden die Lösung von 4,86 g (30,1 mmol) der nach Beispiel 21b dargestellten Verbindung in 175 ml Tetrahydrofuran zu und führt 1 Stunde bei -70°C. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 11,3 g (29,7 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50 Beispiel 21d

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethyl-ethyl)silyloxy]-propyl-1-on (A) und (3R)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethyl-ethyl)silyloxy]-propyl-1-on (B)]

55 [0149] Die Lösung von 12,5 g (32,8 mmol) der nach Beispiel 21c dargestellten Verbindung in 110 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 7,8 ml 2,6-Lutidin, 13,9 ml Trifluormethansulfinsäure-tert-butyldimethylsilylester und röhrt 1 Stunde. Man gießt auf eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 8,9 g (18,0 mmol, 55%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 2,9 g (5,9 mmol, 18%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

60 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = -0,19$ (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 0,88 (3H), 2,61 (3H), 3,19 (1H), 3,51 (1H), 4,69 (1H), 5,36 (1H), 5,55 (1H), 7,21–7,44 (7H), 7,64 (1H) ppm.

65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = -0,19$ (3H), 0,04 (3H), 0,85 (9H), 0,88 (3H), 2,63 (3H), 3,04 (1H), 3,67 (1H), 4,77 (1H), 5,39 (1H), 5,63 (1H), 7,21–7,46 (7H), 7,67 (1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 21e

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propionsäureethylester

[0150] Die Lösung von 13,9 g (28,2 mmol) der nach Beispiel 21d dargestellten Verbindung in 140 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 7,1 ml Titan-tetraethylat und erhitzt 3 Stunden auf 85°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 10,1 g (27,8 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 5

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,20 (3H), 0,02 (3H), 0,82 (9H), 1,26 (3H), 2,55 (1H), 2,62 (3H), 2,76 (1H), 4,12 (2H), 5,26 (1H), 7,29 (1H), 7,40 (1H), 7,62 (1H) ppm. 10

Beispiel 21f

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propan-1-ol

15

[0151] Die Lösung von 10,1 g (27,8 mmol) der nach Beispiel 21e dargestellten Verbindung in ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzte mit 58 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührte noch 1 Stunde. Man versetzte mit 16 ml Isopropanol, 32 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührte noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 7,2 g (22,4 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,18 (3H), 0,07 (3H), 0,89 (9H), 1,97 (2H), 2,35 (1H), 2,66 (3H), 3,73 (2H), 5,06 (1H), 7,28 (1H), 7,42 (1H), 7,60 (1H) ppm. 25

Beispiel 21g

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-propan

[0152] Die Lösung von 2,83 g Triphenylphosphin in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 737 mg Imidazol, 2,71 g Iod und tropft unter Kühlung die Lösung von 2,65 g (8,2 mmol) der nach Beispiel 21f dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu. Man röhrt 1 Stunde und reinigt direkt durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,3 g (5,3 mmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,20 (3H), 0,06 (3H), 0,85 (9H), 2,10 (1H), 2,21 (1H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,23 (1H), 4,82 (1H), 7,22 (1H), 7,39 (1H), 7,59 (1H) ppm. 35

Beispiel 21h

(3S)-3-(2-Methyl-benzoxazol-5-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-propan-1-triphenylphosphoniumiodid

40

[0153] 2,3 g (5,3 mmol) der nach Beispiel 21g dargestellten Verbindung versetzt man mit 2,9 ml Ethyldiisopropylamin, 17,5 g Triphenylphosphin und erwärmt 4 Stunden auf 85°C. Den ölichen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an seinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,3 g (4,8 mmol, 89%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,19 (3H), 0,12 (3H), 0,84 (9H), 1,89 (1H), 2,09 (1H), 2,60 (3H), 3,41 (1H), 4,06 (1H), 5,37 (1H), 7,38 (1H), 7,49 (1H), 7,59 (1H), 7,62-7,84 (15H) ppm. 45

Beispiel 21i

(2S,6E/Z,9S)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-9-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-non-6-cn

50

[0154] Die Lösung von 2,3 g (3,3 mmol) der nach Beispiel 21h dargestellten Verbindung in 15 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 5 ml einer 1,0 molaren Lösung von Natriumhexamethydisilazan in Tetrahydrofuran, tropft die Lösung von 513 mg (2,25 mmol) (2S)-2-Methyl-6-oxoheptan-1-(tetrahydropyran-2-yloxy), das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 15 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und noch 3 Stunden reagieren. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 506 mg (1,0 mmol, 44%) der Titelverbindung als farbloses Öl. 55

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,15 (3H), 0,01 (3H), 0,80-0,92 (12H), 1,02 (1H), 1,19-1,97 (12H), 1,46 + 1,62 (3H), 2,21-2,48 (2H), 2,60 (3H), 3,10 + 3,19 (1H), 3,40-3,61 (2H), 3,82 (1H), 4,53 (1H), 4,69 (1H), 5,11 (1H), 7,22 (1H), 7,37 (1H), 7,57 (1H) ppm. 60

65

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 21j

(2S,6E/Z,9S)-9-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-9-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-non-6-en

5 [0155] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 447 mg (0,87 mmol) der nach Beispiel 21i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 298 mg (0,69 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = -0,12$ (3H), 0,01 (3H), 0,82–0,92 (12H), 1,01 (1H), 1,16–1,67 (4H), 1,44 + 1,63 (3H), 1,83–1,98 (2H), 2,18 (1H), 2,33 (1H), 2,44 (1H), 2,62 (3H), 3,31–3,53 (2H), 4,71 (1H), 5,07 + 5,13 (1H), 7,24 + 7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,53 + 7,58 (1H) ppm.

Beispiel 21k

(2S,6E/Z,9S)-9-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-9-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxo-2,6-dimethyl-non-6-en

15 [0156] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 272 mg (0,63 mmol) der nach Beispiel 21j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 236 mg (0,55 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = -0,16$ (3H), 0,01 (3H), 0,84 (9H), 1,02 + 1,05 (3H), 1,13–2,50 (9H), 1,44 + 1,61 (3H), 2,61 (3H), 4,71 (1H), 5,13 (1H), 7,21 (1H), 7,37 (1H), 7,55 (1H), 9,54 (1H) ppm.

20 Beispiel 21l

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)-4-(prop-2-en-1-yl)-13-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-tridec-10-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und
25 (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)-4-(prop-2-en-1-yl)-13-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-tridec-10-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

30 [0157] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 236 mg (0,55 mmol) der nach Beispiel 21k dargestellten Verbindung mit 433 mg (1,80 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-en-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man in Analogie zu den in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 221 mg (0,33 mmol, 60%) der Titelverbindung A sowie 72 mg (0,11 mmol, 20%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3) von A: $\delta = -0,13$ (3H), 0,01 (3H), 0,78–0,88 (12H), 0,96 (3H), 1,04 (1H), 1,11–2,52 (12H), 1,23 (3H), 1,31 (3H), 1,39 (3H), 1,47 + 1,64 (3H), 2,62 (3H), 2,90 + 2,98 (1H), 3,32 (1H), 3,47 (1H), 3,87 (1H), 3,97 (1H), 4,13 (1H), 4,70 (1H), 4,98 (1H), 5,03 (1H), 5,12 (1H), 5,71 (1H), 7,22 (1H), 7,38 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Beispiel 21m

40 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-15-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(prop-2-en-1-yl)-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

45 [0158] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 221 mg (0,33 mmol) der nach Beispiel 21l dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 163 mg (0,26 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = -0,15$ (3H), 0,01 (3H), 0,79–0,90 (12H), 1,05 (3H), 1,17–2,59 (13H), 1,20 + 1,24 (3H), 1,43 + 1,62 (3H), 2,62 + 2,64 (3H), 2,81 + 3,07 (1H), 3,25–3,70 (3H), 3,86 (2H), 4,08 (2H), 4,68 (1H), 4,92–5,19 (3H), 5,69 (1H), 7,25 + 7,29 (1H), 7,39 (1H), 7,48 + 7,52 (1H) ppm.

Beispiel 21n

50 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-6-(Prop-2-en-1-yl)-1,3,7,15-tetrakis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

55 [0159] In Analogie zu Beispiel 1l setzt man 163 mg (0,26 mmol) der nach Beispiel 21m dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 236 mg (0,24 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl_3): $\delta = -0,06$ (3H), -0,04–0,08 (21H), 0,79–0,93 (39H), 0,96–1,66 (7H), 1,01 (3H), 1,17 (3H), 1,47 + 1,62 (3H), 1,88 (2H), 2,18–2,52 (4H), 2,61 (3H), 3,11 (1H), 3,53 (1H), 3,63 (1H), 3,73 (1H), 3,84 (1H), 4,68 (1H), 4,91 (1H), 4,97 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,56 (1H) ppm.

Beispiel 21o

60 (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-1-Hydroxy-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-en-5-on

65 [0160] In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 236 mg (0,24 mmol) der nach Beispiel 21n dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 146 mg (0,17 mmol, 71%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 21p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetra-
methyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-enal

[0161] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 146 mg (0,17 mmol) der nach Beispiel 21o dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 143 mg (0,17 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 21q

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetra-
methyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S)-5-Oxo-6-(prop-2-en-1-
yl)-3,7,15-tris-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-
12-ensäure (B)

[0162] Die Lösung von 143 mg (0,17 mmol) der nach Beispiel 21p dargestellten Verbindung in 5 ml tert.-Butanol ver-
setzt man bei 0°C mit der Lösung von 1,1 ml 2-Methyl-2-buten in 3,6 ml Tetrahydrofuran, 1,3 ml Wasser, 67 mg Natri-
umdihydrogenPhosphat, 117 mg Natriumchlorit und röhrt 2 Stunden. Man gießt auf eine gesättigte Natriumthiosulfatlös-
ung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlö-
sung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man
durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden
58 mg (66 µmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 52 mg (60 µmol, 35%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses
Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,13 (3H), -0,02 (6H), 0,04 (6H), 0,12 (3H), 0,80–0,92 (27H), 0,96 (3H), 1,06 (3H),
1,09–1,96 (7H), 1,15 (3H), 1,70 (3H), 2,13–2,60 (7H), 2,62 (3H), 3,20 (1H), 3,66 (1H), 4,43 (1H), 4,72 (1H), 4,92 (1H),
4,99 (1H), 5,26 (1H), 5,70 (1H), 7,34 (1H), 7,40 (1H), 7,89 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,11 (3H), 0,02 (6H), 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,16 (3H), 0,86–0,94 (30H), 0,90–2,05 (8H),
1,12 (3H), 1,19 (3H), 1,39 (3H), 2,23–2,60 (6H), 2,63 (3H), 3,21 (1H), 3,79 (1H), 4,36 (1H), 4,68 (1H), 4,98 (1H), 5,01
(1H), 5,10 (1H), 5,77 (1H), 7,36 (1H), 7,41 (1H), 7,54 (1H) ppm.

Beispiel 21r

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S)-15-Hydroxy-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7-bis-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-
4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

[0163] In Analogie zu Beispiel 1p setzt man 58 mg (66 µmol) der nach Beispiel 21q dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 52 mg (max. 66 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 21s

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-
1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0164] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 52 mg (max. 66 µmol) der nach Beispiel 21r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 42 mg (57 µmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,08 (3H), 0,09 (6H), 0,14 (3H), 0,77–1,88 (7H), 0,85 (9H), 0,93 (9H), 1,01 (3H), 1,09 (3H),
1,15 (3H), 1,71 (3H), 2,10–2,75 (6H), 2,62 (3H), 2,91 (1H), 3,11 (1H), 4,00 (1H), 4,92 (1H), 4,99 (1H), 5,19 (1H), 5,57
(1H), 5,79 (1H), 7,32 (1H), 7,44 (1H), 7,68 (1H) ppm.

Beispiel 21

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-
cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0165] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 42 mg (57 µmol) der nach Beispiel 21s dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 19 mg (37 µmol, 65%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,02 (3H), 1,08 (3H), 1,14–1,97 (6H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 2,22–2,60 (7H), 2,62 (3H), 2,78–2,95
(2H), 3,36 (III), 3,78 (III), 4,10 (III), 5,03 (III), 5,09 (III), 5,19 (III), 5,76 (III), 5,85 (III), 7,28 (III), 7,43 (III), 7,63
(1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5

Beispiel 22a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S)-15-Hydroxy-5-oxo-6-(prop-2-en-1-yl)-3,7-bis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4,4,8,12-tetramethyl-15-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-pentadec-12-ensäure

10

[0166] In Analogie zu Beispiel 1p setzt man 52 mg (60 µmol) der nach Beispiel 21q dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 46 mg (max. 60 µmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 22b

15

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

20

[0167] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 46 mg (max. 60 µmol) der nach Beispiel 22a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg (43 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,11 (12H), 0,89 (9H), 0,91 (9H), 0,94–1,96 (6H), 0,98 (3H), 1,12 (3H), 1,21 (3H), 1,59 (3H), 2,10–2,76 (7H), 2,63 (3H), 3,08 (1H), 3,91 (1H), 4,31 (1H), 5,02 (1H), 5,07 (1H), 5,29 (1H), 5,79 (1H), 5,89 (1H), 7,30 (1H), 7,42 (1H), 7,62 (1H) ppm.

25

Beispiel 22

(4S,7R,8S,9S,13E,16S)-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-7-(prop-2-en-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30

[0168] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 32 mg (43 µmol) der nach Beispiel 22b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 15 mg (29 µmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,99 (3H), 1,02 (3H), 1,27 (3H), 1,38–1,99 (6H), 1,64 (3H), 2,18 (1H), 2,23–2,76 (6H), 2,62 (3H), 3,34 (1H), 3,49 (2H), 3,75 (1H), 4,32 (1H), 4,96–5,08 (3H), 5,73 (1H), 5,98 (1H), 7,23 (1H), 7,42 (1H), 7,67 (1H) ppm.

35

Beispiel 23

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40

Beispiel 23a

45

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methylthiazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methylthiazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

50

[0169] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,89 g (6,57 mmol) (2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[(1,1-Dimethylethyl)silyloxy]-10-fluor-11-(2-methyl-4-thiazolyl)-2,6-dimethylundeca-6,10-dienal, das man in Analogie zu dem in DE 199 07 480.1 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit 5,09 g (16,4 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-7-trimethylsily-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 3,26 g (4,35 mmol, 66%) der Titelverbindung A sowie 602 mg (0,80 mmol, 12%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,03–0,13 (15H), 0,82–0,92 (12H), 0,97–2,08 (12H), 1,06 (3H), 1,30 (6H), 1,38 (3H), 1,58 + 1,65 (3H), 2,33–2,47 (3H), 2,55 (1H), 2,70 (3H), 3,44 (1H), 3,52 (1H), 3,804,28 (2H), 5,13 (1H), 6,03 (1H), 7,32 (1H) ppm.

55

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,05–0,65 (15H), 0,88–0,99 (12H), 1,02–1,73 (8H), 1,18 (6H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,60 + 1,69 (3H), 1,90–2,08 (2H), 2,33–2,58 (4H), 2,70 (3H), 3,43 (1H), 3,60 (1H), 3,79–4,26 (4H), 5,18 (1H), 6,05 (1H), 7,33 (1H) ppm.

60

Beispiel 23b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(3(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-16-fluor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

65

[0170] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 3,26 g (4,35 mmol) der nach Beispiel 23a dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 2,44 g (3,43 mmol, 79%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,03–0,15 (15H), 0,85–0,95 (12H), 0,98–2,08 (8H), 1,14 (3H), 1,26 (3H), 1,58 + 1,67 (3H),

DE 100 15 836 A 1

2,31–2,49 (3H), 2,59–2,76 (2H), 2,72 (3H), 2,89 (1H), 3,06 (1H), 3,42 (1H), 3,47–3,58 (2H), 3,88 (2H), 4,08–4,22 (2H), 5,11 + 5,18 (1H), 5,98 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 23c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1,3,7,15-tetrakis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0171] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 2,77 g (3,90 mmol) der nach Beispiel 23b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,48 g (3,31 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (33H), 0,83–0,97 (39H), 1,00–1,75 (7H), 1,07 (3H), 1,27 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,88–2,03 (2H), 2,31–2,48 (2H), 2,51 (2H), 2,70 (3H), 3,29 (1H), 3,52–3,71 (2H), 3,29 (1H), 3,89 (1H), 4,19 (1H), 5,15 (1H), 6,06 (1H), 7,33 (1H) ppm.

Beispiel 23d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1-hydroxy-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0172] In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 3,48 g (3,31 mmol) der nach Beispiel 23c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,36 g (2,51 mmol, 76%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,18 (27H), 0,83–0,99 (30H), 1,01–1,80 (7H), 1,12 (3H), 1,27 (3H), 1,60 + 1,68 (3H), 1,86–2,07 (3H), 2,83–2,52 (3H), 2,64 (1H), 2,70 (3H), 3,26 (1H), 3,66 (2H), 3,80 (1H), 4,10 (1H), 4,20 (1H), 5,16 (1H), 6,06 (1H), 7,32 (1H) ppm.

Beispiel 23e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dienal

[0173] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 2,36 g (2,51 mmol) der nach Beispiel 23d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,25 g (2,40 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 23f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und
(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

[0174] In Analogie zu Beispiel 22q setzt man 2,25 g (2,40 mmol) der nach Beispiel 23c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 960 mg (1,01 mmol, 42%) der Titelverbindung A sowie 937 mg (0,98 mmol, 41%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,02–0,17 (27H), 0,89 (27H), 0,94 (3H), 1,08–1,67 (6H), 1,18 (3H), 1,22 (3H), 1,70 (3H), 1,89 (11H), 2,12 (11H), 2,28–2,53 (5H), 2,61 (11H), 2,69 (3H), 3,31 (11H), 3,71 (11H), 4,20 (11H), 4,38 (11H), 5,18 (11H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,01–0,18 (27H), 0,84–0,97 (30H), 1,00–1,55 (6H), 1,20 (3H), 1,23 (3H), 1,59 (3H), 1,82–2,05 (2H), 2,25–2,60 (4H), 2,65 (1H), 2,70 (3H), 3,33 (1H), 3,76 (1H), 4,16 (1H), 4,38 (1H), 5,13 (1H), 6,12 (1H), 7,38 (1H) ppm.

Beispiel 23g

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

[0175] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 960 mg (1,01 mmol) der nach Beispiel 23f dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 898 mg (max. 1,01 mmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 23h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyloxy)-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0176] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man in mehreren Portionen insgesamt 896 mg (max. 1,01 mmol) der nach Beispiel 23g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 480 mg (0,64 mmol, 64%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = -0,10 (3H), 0,12 (3H), 0,15 (3H), 0,19 (3H), 0,80–1,83 (6H), 0,85 (9H), 0,94 (9H), 1,01 (3H), 1,18 (3H), 1,23 (3H), 1,68 (3H), 2,08 (1H), 2,22–2,89 (7H), 2,69 (3H), 3,09 (1H), 4,00–4,12 (2H), 5,07–5,21 (2H), 6,13 (1H), 7,36 (1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 23

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 [0177] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 60 mg (80 µmol) der nach Beispiel 23h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 28 mg (54 µmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,11 (3H), 1,18–1,42 (3H), 1,38 (3H), 1,56–1,97 (3H), 1,90 (3H), 2,05 (1H), 2,28 (1H),
10 2,33–2,66 (6H), 2,69 (3H), 2,79 (1H), 3,30 (1H), 3,38 (1H), 3,79 (1H), 4,21 (1H), 5,12 (1H), 5,46 (1H), 6,19 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Beispiel 24a

15 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 24a

20 (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methylthiazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

25 [0178] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 937 mg (0,98 mmol) der nach Beispiel 23f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 914 mg (max. 0,98 mmol) der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 24b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

30 [0179] In Analogie zu Beispiel 1g setzt man 914 mg (max. 0,98 mmol) der nach Beispiel 24a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 451 mg (603 µmol, 62%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,02–0,12 (12H), 0,79–1,73 (5H), 0,89 (18H), 0,96 (3H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,58 (3H), 1,91 (1H), 2,01 (1H), 2,11 (1H), 2,39–2,80 (6H), 2,69 (3H), 3,15 (1H), 3,91 (1H), 4,33 (1H), 5,17 (1H), 5,42 (1H), 6,12 (1H),
35 7,36 (1H) ppm.

Beispiel 24

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

40 [0180] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 451 mg (603 µmol) der nach Beispiel 24b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 170 mg (327 µmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,86 (1H), 1,00 (3H), 1,03 (3H), 1,26–2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,60 (3H), 2,41–2,62 (6H), 2,69 (3H),
45 3,59 (1H), 3,79 (1H), 4,02–4,19 (2H), 4,39 (1H), 5,11 (1H), 5,54 (1H), 6,17 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Beispiel 25

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

50 [0181] Die Lösung von 50 mg (96 µmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung in 4,5 ml Acetonitril versetzt man bei 0°C mit 554 µl einer 0,1 M wässrigen Lösung von Ethyleniamintetraacetat, 638 µl Trifluoraceton, 260 mg Natriumhydrogencarbonat, 150 mg Oxone und röhrt 1,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Natriumthiosulfatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und reinigt den Rückstand durch Chromatographie an analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Isopropanol, als Elutionsmittel ein Gemisch aus Dichlormethan und Methanol. Isoliert werden 29 mg (54 µmol, 56%) der Titelverbindung A sowie 9 mg (17 µmmol, 18%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

55 1H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 1,01 (3H), 1,08 (3H), 1,22–1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,01 (1H), 2,04 (1H), 2,19 (1H), 2,40–2,76 (5H), 2,69 (3H), 2,91 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,70 (1H), 6,23 (1H), 7,38 (1H) ppm.

60 1H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,97 (3H), 1,08 (3H), 1,19–1,96 (8H), 1,25 (3H), 1,42 (3H), 1,99 (1H), 2,28 (1H), 2,42–2,62 (4H), 2,70 (3H), 2,98 (1H), 3,04 (1H), 3,49 (1H), 3,62 (1H), 4,04 (1H), 4,23 (1H), 5,80 (1H), 6,21 (1H), 7,38 (1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 26

(1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (B) und (1S,3S(Z),7S,10R,11S,12S,16SR)-7,11-Dihydroxy-3-(1-fluor-2-(2-methyl-4-(N-oxido)-thiazolyl)ethenyl)-10-(prop-2-in-1-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion (C)

[0182] In Analogie zu Beispiel 25 setzt man 80 mg (154 µmol) der nach Beispiel 24 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 21 mg (39 µmol, 25%) der Titelverbindung A, 31 mg (58 µmol, 38%) der Titelverbindung B sowie 3 mg (6 µmol, 4%) der Titelverbindungen C jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3) von A oder B: $\delta = 0,96$ (3H), 1,08 (3H), 1,18–1,85 (7H), 1,22 (3H), 1,38 (3H), 1,99 (1H), 2,09 (1H), 2,20 (1H), 2,40 (1H), 2,51–2,72 (3H), 2,68 (3H), 2,99 (1H), 3,13 (1H), 3,53 (1H), 3,75 (1H), 3,82 (1H), 4,30 (1H), 5,66 (1H), 6,21 (1H), 7,37 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl_3) von B oder A: $\delta = 0,93$ (3H), 1,04 (3H), 1,11–1,81 (7H), 1,28 (3H), 1,41 (3H), 1,99 (1H), 2,06–2,23 (2H), 2,43 (1H), 2,51–2,72 (4H), 2,69 (3H), 2,87 (1H), 3,55 (1H), 3,85 (1H), 4,19 (1H), 4,31 (1H), 5,66 (1H), 6,24 (1H), 7,39 (1H) ppm.

¹H-NMR von C (CDCl_3): $\delta = 0,95 + 0,99$ (3H), 1,08 + 1,10 (3H), 1,13–2,77 (14H), 1,22 + 1,26 (3H), 1,45 + 1,51 (3H), 2,59 (3H), 2,95 (1H), 3,52–3,86 (2H), 4,13 + 5,41 (1H), 4,43–4,70 (2H), 5,63 + 5,72 (1H), 6,56 + 6,59 (1H), 7,41 + 7,46 (1H) ppm.

Beispiel 27

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 27a

4-(2-Methyloxazolyl)-carbaldehyd

[0183] Die Lösung von 36,6 g (236 mmol) 4-(2-Methyloxazolyl)-carbonsäureethylester in 795 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlte man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf –78°C, versetzt mit 378 ml einer 1,0 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in n-Hexan und rührte noch 1 Stunde. Man versetzte mit 96 ml Isopropanol, 160 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen und rührte noch so lange, bis sich ein feinkörniger Niederschlag gebildet hat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isolierte man 24,7 g (222 mmol, 94%) der Titelverbindung als blass gelbes Öl.

¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 2,53$ (3H), 8,17 (1H), 9,90 (1H) ppm.

Beispiel 27b

(2Z)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester (A) und (2E)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester (B)

[0184] Zu 19,1 g einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in 224 ml wasserfreiem Ethylenglykoldimethylether tropft man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C die Lösung von 106 g 2-Fluor-2-phosphonocätsigsäuretriethylester in 224 ml Ethylenglykoldimethylether und rührte 1 Stunde nach. Anschließend versetzte man mit der Lösung von 26,4 g (238 mmol) der nach Beispiel 27a dargestellten Verbindung in 224 ml Ethylenglykoldimethylether und läßt innerhalb 1 Stunde auf 23°C erwärmen. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24,8 g (125 mmol, 52%) der Titelverbindung A als kristalliner Feststoff sowie 12,5 g (63 mmol, 26%) der Titelverbindung B als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl_3) von A: $\delta = 1,37$ (3H), 2,49 (3H), 4,32 (2H), 6,91 (1H), 7,94 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl_3) von B: $\delta = 1,39$ (3H), 2,47 (3H), 4,36 (2H), 6,75 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 27c

(2Z)-3-(2-Methyloxazol-4-yl)-2-fluor-2-propensäureethylester

[0185] Die Lösung von 24,4 g (123 mmol) der nach Beispiel 27b dargestellten Verbindung B in 130 ml wasserfreiem Toluol versetzt man mit 5,3 ml Thiophenol und röhrt 2 Tage unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C. Man gießt in eine 5%ige Natronlauge, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 19,5 g (98 mmol, 80%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 27d



5 [0186] Die Lösung von 26,2 g (131 mmol) der nach Beispiel 27b bzw. 3c dargestellten Verbindung A in 380 ml wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 180 ml einer 1,2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und röhrt 8 Stunden. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 20,1 g (128 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.
1H-NMR (CDCl₃): δ = 2,51 (3H), 6,69 (1H), 8,07 (1H), 9,32 (1H) ppm.

Beispiel 27e

15 (3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (A) und (3R,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-fluor-4-penten-1-on (B)

[0187] Zu der Lösung von 45,8 ml Diisopropylamin in 2 l wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man bei -30°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 136 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, röhrt 20 Minuten, kühlt auf -70°C und versetzt innerhalb von 4 Stunden mit der Lösung von 64,2 g (4S,5R)-3-Acetyl-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 1 l Tetrahydrofuran. Nach 1 Stunde tropft man innerhalb von 2 Stunden die Lösung von 15,1 g (97,6 mmol) der nach Beispiel 27d dargestellten Verbindung in 650 ml Tetrahydrofuran zu und röhrt 16 Stunden bei -70°C. Man gießt auf eine gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand trennt man durch wiederholte Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan, Ethylacetat und Ethanol. Isoliert werden 19,9 g (53 mmol, 54%) der Titelverbindung A als kristallinen Feststoff sowie 8,2 g (22 mmol, 22%) der Titelverbindung B als farbloser Schaum:
1H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,92 (3H), 2,47 (3H), 3,33 (1H), 3,50 (1H), 3,70 (1H), 4,73–4,88 (2H), 5,71 (1H), 5,97 (1H), 7,26–7,48 (5H), 7,75 (1H) ppm.

30 1H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,93 (3H), 2,48 (3H), 3,40 (2H), 4,73–4,90 (2H), 5,70 (1H), 5,98 (1H), 7,24–7,49 (5H), 7,76 (1H) ppm.

Beispiel 27f

35 (3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-on

[0188] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 16,2 g (43,5 mmol) der nach Beispiel 27e dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 15,9 g (32,5 mmol, 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

40 1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,11 (6H), 0,88 (9H), 0,90 (3H), 2,46 (3H), 3,24 (1H), 3,52 (1H), 4,77 (1H), 4,89 (1H), 5,66 (1H), 5,83 (1H), 7,23–7,48 (5H), 7,74 (1H) ppm.

Beispiel 27g

45 (3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-pentensäureethylester

[0189] In Analogie zu Beispiel 22e setzt man 15,6 g (32,6 mmol) der nach Beispiel 27f dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 11,4 g (32 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

50 1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,08 (6H), 0,88 (9H), 1,26 (3H), 2,43 (3H), 2,67 (2H), 4,13 (2H), 4,71 (1H), 5,80 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel 27h

55 (3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4-fluor-4-penten-1-ol

[0190] In Analogie zu Beispiel 22f setzt man 11,4 g (31,9 mmol) der nach Beispiel 27g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 9,16 g (29 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

60 1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,07 (3H), 0,10 (3H), 0,90 (9H), 1,94 (2H), 2,08 (1H), 2,43 (3H), 3,73 (1H), 3,80 (1H), 4,49 (1H), 5,80 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Beispiel 27i

(3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-iod-4-fluor-4-penten

65 [0191] In Analogie zu Beispiel 22g setzt man 7,16 g (22,7 mmol) der nach Beispiel 27h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 8,06 g (18,9 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

1H-NMR (CDCl₃): δ = 0,09 (3H), 0,15 (3H), 0,91 (9H), 2,20 (2H), 2,46 (3H), 3,23 (2H), 4,33 (1H), 5,80 (1H), 7,73 (1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 27j

(3S,4Z)-5-(2-Methyloxazol-4-yl)-3-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-4-fluor-4-penten-1-triphenylphosphoniumiodid

[0192] In Analogie zu Beispiel 22h setzt man 8,06 g (18,9 mmol) der nach Beispiel 27i dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 10,7 g (15,6 mmol, 82%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,10$ (3H), 0,18 (3H), 0,87 (9H), 1,97 (1H), 2,10 (1H), 2,42 (3H), 3,48 (1H), 3,97 (1H), 4,86 (1H), 5,93 (1H), 7,63–7,88 (16H) ppm.

Beispiel 27k

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-10-fluor-11-(2-methyloxazol-4-yl)-1-(tetrahydropyran-2-yloxy)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

[0193] In Analogie zu Beispiel 22i setzt man 3,20 g (14,0 mmol) der nach Beispiel 27j dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,53 g (6,9 mmol, 49%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,08$ (6H), 0,84–0,97 (12H), 1,09 (1H), 1,22–2,04 (12H), 1,59 + 1,68 (3H), 2,30–2,49 (2H), 2,44 (3H), 3,06–3,27 (1H), 3,42–3,62 (2H), 3,86 (1H), 4,19 (1H), 4,55 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Beispiel 27l

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-10-fluor-11-(2-methyloxazol-4-yl)-1-hydroxy-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dien

[0194] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 3,48 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 27k dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,28 g (5,36 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,08$ (6H), 0,83–0,94 (12H), 1,03 (1H), 1,21–1,70 (5H), 1,58 + 1,68 (3H), 1,91–2,05 (2H), 2,27–2,50 (2H), 2,44 (3H), 3,37–3,52 (2H), 4,19 (1H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel 27m

(2S,6E/Z,9S,10Z)-9-[(Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-10-fluor-11-(2-methyloxazol-4-yl)-2,6-dimethyl-undeca-6,10-dienal

[0195] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 2,28 g (5,36 mmol) der nach Beispiel 27l dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,27g (5,36 mmol, 100%) der Titelverbindung als farbloses Öl.
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,06$ (6H), 0,90 (9H), 1,03 + 1,08 (3H), 1,21–1,46 (4H), 1,57 + 1,66 (3H), 2,00 (2H), 2,21–2,42 (3H), 2,45 (3H), 4,19 (1H), 5,14 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,59 (1H) ppm.

Beispiel 27n

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methyloxazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14Z))-4-(13-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy)-4-(prop-2-in-1-yl)-14-fluor-15-(2-methyloxazol-4-yl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10-trimethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

[0196] In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 1,87 g (4,41 mmol) der nach Beispiel 27m dargestellten Verbindung mit (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-7-trimethylsilyl-hept-6-in-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 20(0.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung neben Ausgangsmaterial 1,37 g (1,87 mmol, 42%) der Titelverbindung A sowie 190 mg (0,26 mmol, 6%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,02$ –0,16 (15H), 0,81–0,93 (12H), 0,97–1,78 (13H), 1,06 (3H), 1,39 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 1,91–2,08 (2H), 2,30–2,48 (3H), 2,44 (3H), 2,55 (1H), 3,03 (1H), 3,45 (1H), 3,52 (1H), 3,88 (1H), 3,99 (1H), 4,08–4,23 (2H), 5,12 (1H), 5,72 (1H), 7,72 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,01$ –0,12 (15H), 0,82–1,73 (18H), 0,89 (9H), 1,17 (3H), 1,40 (3H), 1,58 + 1,67 (3H), 1,88–2,05 (2H), 2,28–2,57 (3H), 2,42 (3H), 3,41 (1H), 3,59 (1H), 3,79–4,05 (3H), 4,18 (1H), 5,11 (1H), 5,72 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Beispiel 27o

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-15-[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-16-fluor-1,3,7-trihydroxy-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0197] In Analogie zu Beispiel 1k setzt man 2,16 g (2,94 mmol) der nach Beispiel 27n dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,47 g (2,12 mmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,03$ (6H), 0,15 (9H), 0,85–0,95 (12H), 0,98–1,80 (7H), 1,15 (3H), 1,27 (3H), 1,57 + 1,66 (3H), 1,90–1,08 (2H), 2,30–2,45 (3H), 2,49 + 2,51 (3H), 2,58–2,72 (2H), 2,90 + 3,03 (1H), 3,37–3,72 (3H), 3,88 (2H), 4,07–4,22 (2H), 5,11 (1H), 5,63 + 5,70 (1H), 7,71 (1H) ppm.

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 27p

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1,3,7,15-tetrakis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

5

[0198] In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 1,47 g (2,12 mmol) der nach Beispiel 27o dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,13 g (2,05 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (33H), 0,83–0,98 (39H), 1,00–1,72 (7H), 1,07 (3H), 1,26 (3H), 1,59 + 1,67 (3H), 1,94 (2H), 2,27–2,43 (2H), 2,43 (3H), 2,51 (2H), 3,28 (1H), 3,52–3,71 (2H), 3,78 (1H), 3,88 (1H), 4,18 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H) ppm.

Beispiel 27q

15

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-1-hydroxy-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dien-5-on

[0199] In Analogie zu Beispiel 1m setzt man 2,13 g (2,05 mmol) der nach Beispiel 27p dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,47 g (1,60 mmol, 78%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

20

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,00–0,15 (27H), 0,83–0,98 (30H), 1,02–1,77 (7H), 1,10 (3H), 1,27 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,89–2,07 (3H), 2,30–2,52 (3H), 2,45 (3H), 1,68 (1H), 3,27 (1H), 3,60–3,71 (2H), 3,79 (1H), 4,05–4,23 (2H), 5,13 (1H), 5,73 (1H), 7,70 (1H) ppm.

Beispiel 27r

25

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-dienal

[0200] In Analogie zu Beispiel 1n setzt man 1,47 g (1,60 mmol) der nach Beispiel 27q dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,62 g (max. 1,60 mmol) der Titelverbindung als farbloses Öl.

30

¹H-NMR (CDCl₃) einer aufgereinigten Probe: δ = -0,01–0,11 (27H), 0,83–0,98 (30H), 1,00–1,56 (5H), 1,11 (3H), 1,28 (3H), 1,59 + 1,68 (3H), 1,88–2,02 (2H), 2,29–2,50 (4H), 2,43 (3H), 2,58–2,71 (2H), 3,26 (1H), 3,78 (1H), 4,18 (1H), 4,50 (1H), 5,12 (1H), 5,73 (1H), 7,71 (1H), 9,77 (1H) ppm.

Beispiel 27s

35

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7,15-tris-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-(3-(trimethylsilyl)-prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure (B)

40

[0201] In Analogie zu Beispiel 22q setzt man 1,60 g (max. 1,60 mmol) der nach Beispiel 27r dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 601 mg (642 µmol, 40%) der Titelverbindung A sowie 500 mg (534 µmol, 33%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = -0,04–0,19 (27H), 0,89 (27H), 0,96 (3II), 1,05–2,53 (13II), 1,19 (3II), 1,26 (3II), 1,69 (3H), 2,46 (3H), 2,63 (1H), 3,32 (1H), 3,71 (1H), 4,16 (1H), 4,39 (1H), 5,18 (1H), 6,08 (1H), 7,73 (1H) ppm.

45

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = -0,02–0,18 (27H), 0,90 (30H), 0,99–2,67 (14H), 1,21 (6H), 1,58 (3H), 2,46 (3H), 3,32 (1H), 3,74 (1H), 4,13 (1H), 4,36 (1H), 5,10 (1H), 5,79 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Beispiel 27t

50

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

55

[0202] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 601 mg (642 µmmol) der nach Beispiel 27s dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 657 mg (max. 642 µmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 27u

60

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)cethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0203] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 657 mg (max. 642 µmol) der nach Beispiel 27u dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 91 mg (124 µmol, 19%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

65

DE 100 15 836 A 1

Beispiel 27

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0204] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 91 mg (124 µmmol) der nach Beispiel 27u dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 45 mg (89 µmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

⁵
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1,05 (3H), 1,10 (3H), 1,20–1,42 (4H), 1,37 (3H), 1,58–1,94 (2H), 1,69 (3H), 2,04 (1H), 2,20–2,84 (8H), 2,45 (3H), 3,20 (1H), 3,38 (1H), 3,78 (1H), 4,20 (1H), 5,11 (1H), 5,43 (1H), 5,90 (1H), 7,73 (1H) ppm.

Beispiel 28

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 28a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16Z)-16-Fluor-5-oxo-3,7-bis-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-15-hydroxy-6-(prop-2-in-1-yl)-4,4,8,12-tetramethyl-17-(2-methyloxazol-4-yl)-heptadeca-12,16-diensäure

[0205] In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 500 mg (534 µmmol) der nach Beispiel 27f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 517 mg (max. 534 µmol) der Titelverbindung als als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 28b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Bis-[(dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl)oxy]-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0206] In Analogie zu Beispiel 1q setzt man 517 mg (534 µmmol) der nach Beispiel 28a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 128 mg (175 µmol, 33%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 28

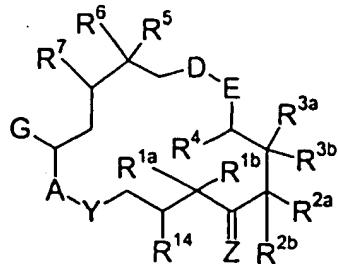
(4S,7R,8S,9S,13E,16S(Z))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-7-(prop-2-in-1-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

[0207] In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 128 mg (175 µmmol) der nach Beispiel 28b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 54 mg (107 mmol, 61%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

³⁰
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,89 (1H), 0,98 (3H), 1,02 (3H), 1,20–2,23 (7H), 1,33 (3H), 1,59 (3H), 2,40–2,61 (6H), 2,42 (3H), 3,57 (1H), 3,77 (1H), 3,82 (1H), 3,87 (1H), 4,33 (1H), 5,08 (1H), 5,53 (1H), 5,87 (1H), 7,72 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

worin

R^{1a}, R^{1b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, oder gemeinsam eine -(CH₂)_m-Gruppe mit m = 1, 2, 3, 4 oder 5, eine -(CH₂)-O-(CH₂)-Gruppe,

R^{2a} Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl, -(CH₂)_n-C≡C-(CH₂)_p-R^{26a}, -(CH₂)_r-C=C-(CH₂)_s-R^{26a},

45

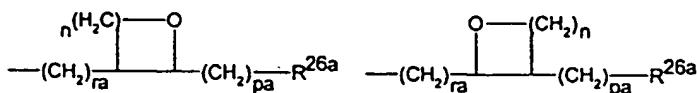
50

55

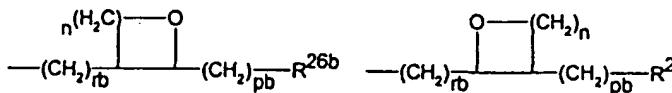
60

65

DE 100 15 836 A 1



5 $R^{2b}-(CH_2)_{rb}C=C-(CH_2)_{pb}R^{26b}, -(CH_2)_{rb}C=C-(CH_2)_{pb}R^{26b},$



10 n 0 bis 5,

ra, rb gleich oder verschieden sind und 0 bis 4,

pa, pb gleich oder verschieden sind und 0 bis 3,

15 R^{3a} Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a} , Hal,

18 $R^{3b}OPG^{14}$,

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, Hal, OR^{25} , CN,

20 R^{25} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁵,

R^{26a}, R^{26b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, C_1-C_{10} -Acyl, oder, falls pa bzw. pb > 0 sind, eine Gruppe OR²⁷,

25 R^{27} Wasserstoff, eine Schutzgruppe PG⁶,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, $(CH_2)_s-T$, wobei s für 1, 2, 3 oder 4,

T für OR²² oder Hal,

30 R^{22} für Wasserstoff oder PG⁴ stehen,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

G eine Gruppe $X=CR^8$, ein bi- oder tricyclischer Arylrest,

35 R^8 Wasserstoff, Halogen, CN, C_1-C_{20} -Alkyl, Aryl, C_7-C_{20} -Aralkyl, die alle substituiert sein können,

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR²³, eine C_2-C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, II/OR⁹ oder eine Gruppierung CR¹⁰R¹¹,

wobei

40 R^{23} für einen C_1-C_{20} -Alkyrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG⁴,

45 R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20} -Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20} -Aralkylrest oder R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring stehen,

50 D-E eine Gruppe -CH₂-CH₂- , -O-CH₂- ,

$\Lambda-Y$ eine Gruppe O-C(=O), O-CH₂, CH₂C(=O), NR²⁹-C(=O), NR²⁹-SO₂,

55 R^{29} Wasserstoff, C_1-C_{19} -Alkyl,

60 Z ein Sauerstoffatom oder H/OR¹²,

wobei

65 R^{12} Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG²

ist,

Hal Halogen, vorzugsweise Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bedeuten.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{2a} für ein Wasserstoffatom steht.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe stehen oder gemeinsam eine Trimethylengruppe bilden.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Halogenatom oder eine Nitrilgruppe ist.

5. Verbindungen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß R^8 ein Fluoratom ist.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1, nämlich

55 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

60 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetra-

methyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

65 (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-

8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|---|----|
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 5 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 10 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 10 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 15 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 15 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 20 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 20 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 25 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 25 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 30 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 30 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 35 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 40 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 45 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 45 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 50 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 50 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 55 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 55 |
| (4S,7R,8S,9S,13E//,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 60 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 60 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 65 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-cn-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 65 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion | 65 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|---|----|
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methoxyxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 5 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 10 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 15 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 20 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 25 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 30 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 35 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 40 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 45 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 50 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methylthiazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 55 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 60 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(oxacyclopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methoxyxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-methyl-benzoxazol-5-yl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(but-
3-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxa-
10 cyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-methyl-2-(2-pyri-
dyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxa-
15 cyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethe-
nonyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxa-
20 cyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyri-
dyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxa-
25 cyclopropyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopropyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-pyri-
dyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-
30 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-
35 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tet-
40 ramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-
45 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-
50 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-
55 1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tet-
60 ramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-
65 cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacy-
70 clopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-pyri-
dyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacy-
75 clopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-
8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacy-
80 clopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
(1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopropylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-pyri-
dyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacy-
85 clopropylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

| | |
|--|----|
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopethyl-1-ethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopethyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 5 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopethyl-1-ethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 10 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(2-oxacyclopethyl-1-ethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 15 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(2-oxacyclopethyl-1-ethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 20 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 25 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 30 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 35 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 40 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 45 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 50 |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 55 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | 60 |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopethylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | 65 |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopethylmethyl)-3-(1-methyl-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopethylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopethylmethyl)-3-(2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopethylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopethylmethyl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(oxacyclopethylmethyl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R(RS),11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(oxacyclopethylmethyl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R(RS),8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(but-3-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(but-3-in-1-yl)-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-in-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |
| (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(prop-2-in-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-dimethyl-4-aza-17-oxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion | |
| (4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-fluor-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-trimethylen-9,13-dimethyl-7-(prop-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion | |

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

DE 100 15 836 A 1

(1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-fluor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion
(4S,7R,8S,9S,13E/Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-1-aza-5,5,9,13-tetramethyl-7-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-cyclohexadec-13-en-2,6-dion
5 (1S/R,3S(E),7S,10R,11R,12S,16R/S)-7,11-Dihydroxy-10-(3-methyl-but-2-en-1-yl)-3-(1-chlor-2-(2-methyloxazol-4-yl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4-aza-17-oxabicyclo[4.1.0]heptadecan-5,9-dion
7. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.
8. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
10 9. Prodrugformulierungen der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie in vivo eine bioaktive Wirkstoffkomponente der allgemeinen Formel I freisetzen.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)